

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Acido úrico y función renal

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Aurelio Rapado Errazti

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD DE MADRID

Facultad de Medicina.

BIBLIOTECA UCM



5305655701

7A 1120

ACIDO URICO Y FUNCION RENAL

=====

Aurelio Rapado Errazti

TESIS DOCTORAL presentada para optar al Título de Doctor

en Medicina y Cirugía, dirigida por el Sr. Catedrático

Dr. D. CARLOS JIMENEZ DIAZ

Madrid, Junio de 1.965



En los últimos años se han definido las funciones glomerulares y tubulares que explican la eliminación de ácido úrico por el riñón y a la vez se ha planteado la etiopatogenia de la gota como una disfunción renal. No obstante, los estudios con técnicas isotópicas, han permitido demostrar en algunos gotosos un trastorno primariamente metabólico en su hiperuricemia, a través de una alteración enzimática en la incorporación de los precursores aminoácidos.

Otras enfermedades, sobre todo, nefropatías y alteraciones hemopoyéticas producen hiperuricemias y ocasionalmente, cuadros articulares gotosos. Diversos fármacos actúan sobre el tupo renal produciendo una alteración en la eliminación de A.U. y en los últimos años, la gota asociada a medicamentos es un diagnostico cada vez más frecuente.

Por otra parte, la hiperuricemia asintomática y los problemas genéticos que plantea, así como la herencia de la gota y la incidencia de hiperuricemia en familiares de gotosos, son aspectos poco estudiados de esta asociación aunque para algunos de decisivo valor etiológico.

Finalmente, en otras enfermedades renales o articulares, y sobre todo, en la preclampsia se altera la eliminación de A.U. mientras las relaciones de éste con el embarazo y con sus alteraciones endocrinas no han sido hasta la fecha bien definidas. Tampoco se ha explicado el papel de los cambios hormonales en la mayor incidencia de la gota en el hombre y en la mujer postmenopausica.

El objeto de esta tesis es repasar brevemente cada uno de estos puntos, llamando la atención sobre el papel del riñón en la hiperuricemia y su relación con la gota. En el epílogo de la misma intentaremos dar una visión unitaria a este problema. Intencionadamente hemos dejado aparte la etiología y patogenia de la hiperuricemia primaria, por lo que este punto será tocado incidentalmente tanto en la casuística como en la revisión bibliográfica.

de Embarazadas de la Maternidad Provincial, de Madrid, La mayoría pertenecen a los Departamentos de Reumatología, Unidad Hipertensiva y Nefrología de la Fundación Jiménez Díaz. La colaboración entre estos Servicios fue un estímulo continuo, ya que solo el trabajo en equipo y el intercambio de ideas, permite dar eficacia y profundidad al quehacer diario.

Los Drs. Gutman, Yu, Javitt y Adler me iniciaron en las técnicas de aclaramiento renal y en las técnicas isotópicas para el estudio metabólico del enfermo gotoso. Con el Prof. Botella Llusia y los Drs. - Pereira y Fernandez Isla, compartí horas inolvidables durante una fase de este trabajo.

De los Drs. Castro Mendoza, Vicente y Poris recibí muchas - sugerencias, en lo concerniente al laboratorio clínico. Con los Drs. - Fernandes del Vallado, Gijón, Cifuentes, Hernando, Sánchez Sicilia, Torres y Sanchez Cascos he discutido en charlas fructíferas, aspectos clínicos y diagnósticos que han sido fundamentales para filiar a muchos de estos enfermos.

Los Drs. Jiménez Casado y Romero compartieron diariamente - mis inquietudes y contribuyeron al control clínico de los enfermos.

Las Srs. Magda Jiménez y Maria Luisa Gonzalez-Villasante - hicieron respectivamente la parte, tan oscura como importante, de secretaría y laboratorio.

-----oOo-----

El Profesor Jiménez Díaz merece un lugar especial, ya que - las circunstancias de la vida que han hecho acercarme a su intimidad, me han permitido admirar en él por encima de sus cualidades indiscutibles de maestro, los valores humanos que encierra su personalidad desbordante. El me ha iniciado en la Medicina, ha dirigido mi interés a estos problemas y mantiene el estímulo constante por la obra bien terminada.

-----oOo-----

paciencia en las horas que injustamente robé a su compañía, siendo estímulo y apoyo en los momentos alegres y cansados que toda tesis lleva consigo.

-----oOo-----

A todos quiero enviar mi agradecimiento ya que hicieron este trabajo posible.

-----oOo-----

te se cree generalmente que sucede en una sola dirección: O como reabsorción o como secreción. Sin embargo, hay otras sustancias que son a la vez reabsorbidas y segregadas en ciertas especies animales y en el hombre. Una de ellas es el A.U.

(A) Filtración del A.U. por el glomérulo renal

Los estudios de micropunción del glomérulo condujeron precocemente a la demostración de un paralelismo entre las concentraciones de A. U. en el filtrado glomerular y en el plasma sanguíneo, tanto en ranas como en reptiles, y aún en estos últimos con niveles en sangre de 28 mg. por 100 cc. La diálisis a través de membranas ha demostrado, por otra parte, una completa o casi completa difusibilidad del A.U. plasmático en el hombre. La electroforesis en papel no ha demostrado una unión del A.U. a las proteínas plasmáticas en el hombre.

Como sabemos, el A.U. en solución puede existir en dos formas: Lactámica y lactínica, según que los átomos de oxígeno de la molécula estén formando agrupaciones de carácter cetónico o de carácter alcoholico. El predominio de una forma sobre otra depende de la concentración de hidrogeniones del medio. La forma lactínica es más soluble y es la que puede formar sales con ciertos iones. Las sales monometálicas de sodio, amonio o litio son más solubles que el A.U. puro, particularmente las de litio.

En el suero humano, a pH aproximadamente 7.4, se puede calcular que el 99 por ciento del A.U. está en forma de urato sódico.

Más recientemente, aún con ligeras discordancias (268), las nuevas técnicas de ultracentrifugación han demostrado que el A.U. plasmático es total o casi totalmente difusible en varias especies animales y bajo diferentes circunstancias, incluyendo hiperuricemias marcadas inducidas artificialmente o por enfermedad. De hecho, Gutman y Yu (423) no pudieron encontrar un comportamiento diferente del A.U. plasmático ultrafiltrado de los enfermos gotosos con respecto al de los normales.

Basados en estos hechos, hoy día se piensa por todos los autores en la total filtración glomerular del A.U., de tal manera que dicho valor se puede igualar al producto concentración en suero por filtrado -

(B) Reabsorción tubular del A.U.

Como sabemos el mecanismo de reabsorción tubular se puede realizar a través de tres procesos fundamentales (33, 170, 416):

- a) Sustancias que se reabsorben por un proceso pasivo, sin que se gaste energía. La urea es el ejemplo típico.
- b) Sustancias cuya limitación se efectúa según gradientes de concentración ó de potenciales eléctricos.
- c) Sustancias cuya capacidad de transporte en la células tubulares está netamente limitada. A este tipo, pertenecen la glucosa y el A.U.

Los dos últimos apartados participan de un mecanismo activo y en él último existe, aunque no se han identificado, mecanismo de transporte enzimáticos. (421).

Determinaciones precisas del cociente Cur/Cinul o Cor demostraron uniformemente de la cantidad de A.U. eliminada era algo menor de 1/10 de la cantidad de creatinina o inulina. Berliner y colaboradores - (32) establecieron el concepto de una reabsorción tubular nota para el A. U. en el hombre, demostrando que tiene un grado limitante máximo del orden de 15 mg. para 1.73 m² de superficie corporal. De aquí dedujeron que el Tm. es tal que no puede sobrepasar de estos límites bajo condiciones fisiológicas, ya que a una medio FG de 125 cc/min, la saturación no podría ocurrir con niveles plasmáticos por debajo de 15.8 a 18.7 mg. por 100 ml. En pacientes con filtración baja pero con función tubular normal sería necesarios valores aún mayores.

Es posible que algo del A.U. se reabsorba también pasivamente pero esta difusión retrógrada (215) se considera que juega un pequeño papel, ya que solo existe una leve dependencia con el pH urinario. La alcalinización de la orina con bicarbonato sódico produce un aumento de solo el 20 por ciento en el cociente Cur/Cinul y la acidificación tras la administración de cloruro amónico produce una retención de aproximadamente el mismo valor (424). Tal difusión retratarse de un mecanismo tubular de capacidad limitada.

La hipótesis filtración-reabsorción preconiza que el A.U. excretado en la orina representa aquella porción pequeña de A.U. filtrado - que ha escapado a la reabsorción tubular apareciendo en la orina. Así, la cantidad reabsorbida (R_{ur}) podría calcularse como la diferencia entre la cantidad de A.U. filtrado (F_{ur}) y el A.U. excretado ($O_{ur} \times V$). En el hombre normal, de 6.7 mg. de A.U. filtrado en cada minuto, 6,2 mg. (o sea, - el 92,5 por ciento) sería reabsorbido mientras 0,5 mg. (o sea, el 7,5 por ciento) sería excretado.

La naturaleza del mecanismo proximal que regula la excreción renal de A.U. tras la filtración glomerular, muy por debajo de la reabsorción maximal permanece desconocido. Como demostración de esto tenemos la onda que muestra las curvas de titulación del A.U. reabsorbido a un relativamente bajo cociente FG/T_m y al hecho de que la saturación puede lograrse solamente cuando este cociente se aproxima a 1,25 - 1,50 (32). Aunque parece existir un lugar en el tubo proximal, como se ha podido demostrar claramente en perros (274, 431).

Durante cierto tiempo estas particularidades se explicaron como un problema de la quinética del transporte tubular y/o de la heterogeneidad de la población tubular, aunque podían alternativamente ser un indicio de secreción tubular concurrente de A.U.

Hasta la fecha ha sido imposible separar el componente cuantitativo de cada uno de los dos componentes de reabsorción y secreción. La cantidad de A.U. reabsorbido podría exceder a aquella calculada como la diferencia entre trógada, si ocurre, tiene lugar principalmente muy distalmente, en el lugar de mayor acidificación de orina.

También el pK juega un papel importante, en la reabsorción de A.U. (pK 5,4), como ha demostrado Gutman y colaboradores (52) contribuyendo como el pH a una reabsorción retrógrada distal. Estudiando diversos derivados de la fenilbutazona observaron que según su pK (entre 2,0 a 5,5) estas drogas se reabsorbían o segregaban en una proporción inversa. Como sabemos el pK es el logaritmo negativo de la constante de disociación en la ecuación de Henderson-Hasselbalch (261) y tiene en la reabsorción tubular retrógrada mayor importancia que el pH. Del estudio de estas constantes se ha podido deducir el efecto uricosurico de estas drogas y por lo tanto

cual de este modo único en su clase ya que es inhibido por drogas, algunas de las cuales son a su vez segregadas, más que reabsorbidas, por los tubulillos.

Por otra parte, en estudios de aclaramiento renal del A.U. se ha observado que existe una dependencia sobre el grado de formación de la orina (47). A flujo urinario por debajo de 1 cc/min la reabsorción tubular "aparente" es cuantitativamente más grande que a flujos urinarios más elevados (49). Por encima de 1 a 2 cc/min no parece exista un aumento del Cur (13). Esto será probado posteriormente.

Tras estudiar el efecto uricosurico de ciertas drogas (glicocola, probemid, etc.) (33), se ha visto una competición en la reabsorción tubular, al el A.U. filtrado y excretado. De hecho podría acercarse o teóricamente aún exceder al total A.U. filtrado por el glomerulo, si algo del A.U. segregado fuese a su vez reabsorbido.

Resumiendo lo dicho hasta ahora (49), el A.U. ultrafiltrado por el glomerulo tras sufrir una reabsorción, en parte retrógrada e influenciado por diversos factores (pK, pH, flujo urinario, etc.) y en parte activa, su cifra de eliminación urinaria no puede ser explicada a no ser que exista un factor más de secreción que explique a la vez otras paradojas de su eliminación renal.

(C) Secreción tubular de A.U.

Existen igualmente tres mecanismos de secreción tubular (291):

- 1) Secreción activa de sustancias en que la capacidad de transporte celular constituye un factor limitante. Aquí se incluye el P.A.H., el ácido hipúrico, diodrast, etc.
- 2) Secreción activa de iones en los que existe una limitación por gradientes de concentración.
- 3) Secreción pasiva en que no interviene gasto de energía. A este tipo pertenece el amoniac.

1) Confirmación teleológica de la secreción tubular de A.O. en las diversas especies animales:

Que existe una secreción activa tubular para el A.U. no puede ser negada tras el estudio comparativo de la escala zoológica.

una pequeña proporción en la eliminación de nitrógeno total en mamíferos siendo el producto final nitrogenado más importante en aves y réptiles - de tierra seca. En estos el A.U. se segrega por el tubo renal en altas - concentraciones formando una solución lechosa supersaturada. La orina refluye de la cloaca al intestino grueso donde se reabsorbe el agua, dejan do una pasta de A.U. sólido que se elimina con las heces. Por causa de - su baja solubilidad, la eliminación de A.U. requiere solamente la elimi nación de 10 c.c. de agua por gramo de nitrógeno, mientras en el hombre la eliminación de urea requiera al menos 40-60 c.c. de agua por gramo de nitrógeno. De este modo el tiñón de aquellos animales (ninguno de los cua les puede formar orina suficientemente hipertónica con relación al plasma) juega un gran papel en la conservación de agua (360). Y a la vez se evita la pérdida innecesaria de agua, cuyo acceso a la misma está muy limitado por las especiales condiciones de terreno y vida. Parece que los mismos se ha demostrado en los insectos (336) y en la rana (20).

La mayoría de los mamíferos, excepto el hombre, monos y perro dalmata, oxidan rápidamente su A.U. a alantoina, excretando de este modo la mayor parte de su nitrógeno purínico. La uricosa desaparece en el cur so de la evolución de los mamíferos en algún punto antes de los primates mientras persiste la capacidad de reabsorción del A.U. Esto tiene un va lor profiláctico ya que la concentración de A.U. en la orina del hombre - sería de tal magnitud, que inevitablemente se ocasionaría la formación de cálculos, si este mecanismo de reabsorción de uratos no existiese.

Vamos a revisar algunos ejemplos de la secreción tubular en diferentes especies:

Peces: Estos presentan un riñón aglomerular y por lo tanto todas sus fun ciones renales pueden considerarse derivadas de una acción puramente tubu lar. En ellos se ha demostrado (360) una secreción selectiva a nivel pro ximal que incluye al A.U., iones, etc., eliminandose en la orina a una con centración varias veces mayor que su contenido en plasma.

Aves: Se demostró en el primer cuarto de siglo que el pollo presentaba un Cur muy alto deduciendose que no podía ser atribuido a la reabsorción de agua ya que era considerablemente más elevado que los aclaramientos simul

nes de diuresis osmótica con manitol. Los resultados demuestran un Fur de 4,7 cc/min, lo que refleja el desarrollo imperfecto del aparato glomerular de las aves. También demostraron que el 81 por ciento del total de A. U. eliminado era un producto de la secreción tubular. Este predominio del mecanismo secretorio tubular es comprensible si entendemos que el nitrógeno úrico constituye del 60 al 80 por ciento del nitrógeno total en esta especie, una sobrecarga excretora totalmente superior a la capacidad limitada de la filtración. Por otra parte, como ya dijimos anteriormente, se trata de un mecanismo especial para evitar la pérdida innecesaria de agua.

Perro: Comenzaremos por describir el trastorno renal del perro dalmata.

Ya en 1.938 Trimble y Keeler notaron que los perros de pelaje blanco en el lomo eliminaban poco A.U. en su orina mientras que aquellos que presentaban pelaje a manchas negras tenían uniformemente una gran eliminación de uratos. Los híbridos dalmatas presentaban idénticos defectos. Podría tratarse de un mismo gen el responsable tanto de la eliminación alta de A.U. como del pelaje manchado (30).

Desde el principio se pensó que se trataba de un defecto tubular renal con incapacidad para la reabsorción de A.U. Esto hacía fácilmente detectable la secreción tubular ya que no queda enmascarada por ningún otro factor tubular. Desde entonces estos animales han sido un instrumento de trabajo útil para los estudios de fisiología renal y la base de muchos trabajos sobre la eliminación del A.O.

Recientemente han aparecido diferentes trabajos con objeto de demostrar a qué nivel presenta su anomalía el perro dalmata. Duncan y colaboradores (98) ven que el A.U. plasmático está más elevado en el dalmata que en el perro común. Cuando dan una sobrecarga de A.U., a pesar de excretar más A.U. el dalmata, sube su A.U. en plasma. Y cuando la sobrecarga llega a 100 mg/kg se produce una nefropatía de tipo obstructivo en el perro común, cosa que no se vé en el dalmata. De aquí deducen que la anomalía depende (aparte de una falta de reabsorción tubular) en una deficiencia cuali o cuantitativa en la uricasa hepática, aunque hasta el momento no se ha podido demostrar diferencias en el hígado de ambas espe

predominio de la segunda, el perro común tendría un predominio de reabsorción.

De hecho en el perro dáltamata los cocientes Cur/FG pueden exceder ligeramente a la unidad, aún sin manipulaciones experimentales, y de un modo definitivo, tras la infusión de A.U. con diuresis salina o con manitol (199, 428). En el perro común cocientes superiores a la unidad se pueden obtener también tras estas manipulaciones combinadas. Las técnicas de "stop-flow" revelan una reabsorción tubular de A.U. neta en el segmento proximal y secreción tubular neta distal. No se ha podido demostrar en el perro común una secreción tubular más proximal aunque puede estar enmascarada por la predominante reabsorción.

Diversos uricosuricos suprimen la reabsorción tubular del A.U. en el perro común, así como en el hombre, también la secreción de P.A.H. y aparentemente la secreción tubular de A.U. ya que se ha podido demostrar una disminución de esta secreción en el perro dáltamata (213). Los efectos de estas drogas, junto con la existencia un transporte bidireccional en el perro. Como en el hombre, podría ocurrir un transporte pasivo en el perro, pero aquí juega un papel pequeño y sólo en el sentido de la reabsorción. En general los fármacos que afectan los parámetros de transporte tubular del A.U. en el hombre tienen los mismos efectos en el perro, aunque no en el mismo grado. A diferencia de lo que ocurre en las aves, en que las respuestas son totalmente diferentes (26).

2) La secreción tubular en el hombre:

(a).- La secreción de otras sustancias: Como sabemos existe en el ser humano una función tubular de secreción de diversas metabolitos del catabolismo humano de modo que el riñón mientras cumple por una parte una función detoxicante, a la vez está manteniendo una homeostasis metabólica al suplir la eliminación de sustancias necesarias intercambiandolas con otras que no lo son.

Así, conocemos la secreción en el tubo distal de potasio (193) recientemente revisada por Giebisch y Windhager (139), mostrando una relación entre la reabsorción activa y el grado de reabsorción. Los aminoácidos muestran igualmente un grado de secreción como ha sido confirmado por Berns

También el estudio de la eliminación de otros ácidos orgánicos débiles ayuda a explicar los mecanismos de secreción. Wüner y Mudge (408) han revisado este problema y aunque aquí influyen más llamativamente que con el A.U. ciertos factores extrarrenales (como su poder de unión a proteínas, solubilidad, etc.) y factores renales (de gradientes, reabsorción retrógrada en función de la acidez, etc.) deducen que al igual que ocurre con otros epitelios (sistema nervioso y ojo), las células renales poseen mecanismos de secreción activa para los ácidos orgánicos, sobre todo, a nivel tubular proximal aunque el mecanismo responsable esté lejos de conocerse.

(b) El efecto paradójico de ciertas sustancias: Yu y Gutman (430) encontraron efectos contradictorios en el poder eliminador del A.U. con los salicilatos dependiendo de la dosis. La primera respuesta (tras la infusión del salicilato y con una concentración de éste menor de 6 mg. por ciento) fue una caída en el cociente Cur/FG. Cuando el salicilato plasmático subió a 9 mg., el cociente aumentó a niveles basales y cuando la concentración fue de 21 mg. o más, se obtuvo un efecto uricosúrico. En este punto se paró la infusión y con la lenta desaparición del salicilato de la sangre fueron variando los cocientes en orden inverso. La respuesta uricosúrica a altas concentraciones plasmáticas es sin duda resultado de una inhibición en la reabsorción tubular de A.U. (424). Se podría pensar que la retención de uratos a bajos niveles sería debida a una inversión de esta función, o sea, reabsorción aumentada. Pero es difícilmente explicable que a concentraciones en que no hay cambios en el cociente Cur/FG, el salicilato suprime y estimule simultáneamente e igualmente la reabsorción tubular de A.U. Mas bien se debe deducir que el salicilato en bajas concentraciones suprime la secreción activa de A.U. y a altas también suprime la reabsorción tubular mientras dosis intermedias simultáneamente modificaran el transporte tubular de A.U. en ambas direcciones en suficiente proporción como para cancelar el efecto opuesto. Los estudios de Miller y colaboradores (260) demostrando que el perro dalmata no responde a la acción bloqueante del salicilato, puede servir como prueba indirecta de esta segunda hipótesis. Y el sistema de transporte bidireccio

(c) La acción de la pirazinamida: De interés es el hecho de la retención de A.U. ocasionada por la administración de ácido pirazinóico y su amida, la pirazinamida (79) así como el ácido nicotínico (25). Yu y colaboradores (427) demostraron que la disminución del cociente C_{ur}/F_g producida por la pirazinamida tanto en el perro común como en el dálma era debida a la supresión de la secreción tubular de A.U., sin alteración demostrable de la reabsorción tubular. Si estos hallazgos se aplican al hombre, (289, 432) se ve que dosis de 3 gr. de pirazinamida ó ácido pirazinóico reducen dicho cociente, implicando que si la secreción tubular puede ser eficazmente suprimida, la eliminación de A.U. por la orina desciende a valores mínimos (60 gammas/min comparados 500 gammas/min en normales). Si lo anterior es correcto, significaría que la reabsorción tubular para el A.U. filtrado tendría que ser aún más grande que lo previamente calculado, según la hipótesis de filtración-reabsorción. De manera que se debe deducir que el A.U. que aparece en la orina procede principalmente de una secreción tubular activa.

(d) Pruebas directas de la secreción de A.U. en el hombre:

En los párrafos anteriores hemos expuestos ciertas razones y problemas no resueltos por una teoría simplista de filtración-reabsorción.

En 1.950, Praetorius y Kirk (302) encontraron un joven con reabsorción defectuosa de A.U., en que conjuntamente se pudo demostrar una secreción tubular de A.U. (como vendría dada por mayor eliminación urinaria que el A.U. filtrado). En este caso (hipouricémico y con función renal global normal) el cociente C_{ur}/F_{Gur} dió valores superiores a la unidad, entre 1,28 y 1,46.

En 1.959 Gutman y colaboradores (158) tras sobrecarga intravenosa de A.U. con uricosuricos para disminuir la reabsorción y con diuresis forzada con manitol, lograron conseguir en el hombre valores del cociente A.U. excretado/A.U. filtrado mayores que la unidad. De este modo, aunque en condiciones experimentales singularísimas, se demostró la existencia de una secreción de A.U. por el tubo renal humano. Esto mismo se ha probado por Wiener (407) llegando a idéntica conclusión en sus minuciosos estudios. O sea, se trataría de una reabsorción tubular virtualmente completa

grado de eliminación urinaria tras la sobrecarga del A.U. limitado, vendría determinada decisivamente por la secreción tubular. El hecho de si esta secreción acontece normalmente, permanece sin respuesta. Otros autores con Latham y Rodnam (215) niegan exista esta secreción atribuyendo - la elevación del cociente a un doble mecanismo de reabsorción. Sin embargo como dice Wyngaarden (421) existen hechos definitivos que prueban hoy día la existencia de la secreción tubular de A.U. en el hombre, obligando a modificar las teorías de la eliminación renal del A.U. y resolviendo de este modo muchos problemas que la fisiología y la patología tenía planteados.

3) Localización de la secreción del A.U.

Hasta ahora no existen datos definitivos sobre este problema agravado por el hecho de una reabsorción más llamativa, por lo que debemos basarnos en datos indirectos:

a) Secreción del P.A.H.: Desde Smith (360) conocemos que el P.A.H. se segregaba por el tubo demostrándose con las técnicas de "stop-flow" su localización exacta, ya que la onda de máxima secreción tubular corresponde al segmento proximal (257). Por otra parte conocemos la acción competitiva de diversas sustancias a esta secreción, como la penicilina y el Diodrast (170), de tal manera que su administración simultánea produce una disminución del P.A.H. segregado. Se supone que todas estas sustancias son eliminadas en virtud del mismo mecanismo de transporte, cuya capacidad limitada ponen a prueba. Por ello se habla de una "inhibición por competencia" en lo que respecta a la eliminación de estas - sustancias, todas ellas exógenas.

b) Competición del A.U. con el P.A.H.: Berger y colaboradores (26) al estudiar en el pollo el efecto de las drogas que actúan inhibiendo la secreción de A.U. en el hombre dedujeron que el P.A.H. actúa competitivamente para el transporte tubular del A.U., siendo este resultado - confirmado tanto en experiencias con "stop-flow" (431) como en estudios in vitro de cortes de riñón (293).

c) Hipótesis sobre el lugar de secreción: Smith (360) ve que en riñón aglomerular se demuestra una secreción de A.U. y otras sustancias en el tubo proximal. Estos resultados fueron confirmados en el perro

el P.A.H.) y otra onda más llamativa a nivel del tubo proximal. Deducen que la secreción proximal es más difícil de demostrar por estar enmascarada por la reabsorción tubular predominante. Ambos mecanismos serían "activos" o enzimáticos. Estos trabajos han sido confirmados elegantemente por Platts y Mudge (293) en cortes de riñón quienes tras sobrecargas apropiadas demostraron igualmente otra onda de secreción en el segmento distal. No obstante encontraron diferencias entre el comportamiento del riñón de pollo y conejo y el riñón del perro común y el hombre. Mas recientemente Davis y colaboradores (79) creen que todo el A.U. se segrega en la porción distal de la nefrona siendo la inhibición a este nivel la causa de la hiperuricemia ocasionada por la pirazinamida.

Weiner y Mudge (407, 408) al hacer un resumen de este problema creen que es difícil sacar conclusiones definitivas al tratarse de estudios indirectos y sobre todo, deducidos del comportamiento de diversas drogas (como uricosúricos) cuya concentración y quinética pueden a su vez enmascarar los resultados exactos.

Berglund (30) ha desarrollado un esquema que podría ser útil como planteamiento de este problema desde un nuevo ángulo. Habla de "secreción distal" en el cual el soluto se reabsorbería proximalmente y sería segregado en un lugar más distal. Mientras se hablaría de "secreción proximal" cuando hubiese un proceso de secreción previa con reabsorción en un lugar distal o en el mismo lugar de la secreción. "Distal" y "proximal" no quiere decir localización en el tubo proximal o distal sino solo prioridad de acción. De estos estudios deduce, por ejemplo, que excepto el potasio, el resto de las sustancias con transporte tubular activo (como creatinina, tiosulfato y el mismo A.U. tienen un patrón de secreción proximal con un T_m de reabsorción mayor que el T_m de secreción, siendo el resultado la reabsorción de casi todo el filtrado glomerular. En este sentido, y en relación con el A.U., Wiener (408) define el proceso como una secreción activa de capacidad limitada frente a una difusión retrógrada - sin grado de limitación máxima.

d) El comportamiento del A.U. en otras membranas: La quinética del transporte del A.U. se ha estudiado en el eritrocito y en un futuro

la renal igualmente. Así, Lassen (210) deduce que el A.U. exige un mecanismo enzimático de transporte que competitivamente puede quedar bloqueando por otras purinas, (210, 211, 212). Recientemente este mismo problema se ha revisado por Wilbrandt (413) en el intestino y en el riñón.

El futuro de estas investigaciones posiblemente resida en un estudio más histoquímico del tubo renal a la vez que se definan los mecanismos enzimáticos que intervienen en este transporte.

-----oOo-----

Los procedimientos que se conocen en la actualidad para determinar el A.U. pueden agruparse en dos categorías (105, 125, 249, 288):

1º. Métodos químicos:

a).- Indirectos: Fueron los primeros utilizados y solamente para medir la cantidad de uratos en orina. Entre ellos resulta el de Salkowski y Ludwig y el de Hopkins. Consistían en la separación del A.U. en forma de sales insolubles o poco solubles midiéndose por gravimetría.

b).- Directos: En ellos se procede a la valoración por colorimetría sin aislamiento previo del A.U. El primero utilizado fué el de Folin que con MacCallum y Denis en 1.912 observaron las condiciones de la reacción que producía un color azul por reducción del ácido fosfotúngstico en contacto con el A.U. Esto permitió por primera vez analizar el contenido de A.U. en sangre, pero fué rápidamente mejorado por la gran cantidad de sangre necesaria (unos 20 c.c.), así como por las sustancias como aminoácidos, fenoles, etc. que interferían con esta reacción.

Se introdujeron diferentes modificaciones para obviar estas anomalías así como para obtener una buena separación del A.U. de las proteínas plasmáticas apareciendo cronológicamente las de Folin y Wu en 1.919 (119), la de Benedict y Frande en 1.922 (24), la de Folin en 1.936 (120), la de Brown en 1.945 (44), etc. Todas estas técnicas utilizaban el cianuro-urea que es muy tóxico, por lo que esta determinación debe ser realizada meticulosamente.

Con objeto de mejorar estos inconvenientes se ha usado el ferricianuro de potasio que en medio alcalino se reduce a ferrocianuro oxidando el A.U. a alantoina. La reacción es muy sensible y acontece rápidamente aún a baja temperatura. Uno de los métodos más usados en Europa, aunque ahora rechazado (49) por su falta de poder de recuperación y por su toxicidad es el Brochner-Hortensen (56).

Frankel y Reitman (125), describen un método con líqor de Roche (sulfato sódico de polianetol) que oxida igualmente el A.U. a alantoina y que no tiene tales inconvenientes aunque ha de diluirse la sangre cuando está a grandes concentraciones el A.U. (más de 10mg)100 c.c.) ya que la curva no sigue la ley de Beer.

e. de suero.

2º) Métodos enzimáticos:

En 1.939, Blanch y Koch (37) descubrieron la posibilidad de medir el A.U. tras la destrucción por urisaca y Kalckar en 1.947 (195) - definió el espectro de absorción del A.U. mientras Praetorius en 1.949 (301) situó el método espectrofotométrico a un nivel clínico. Este método ha sido ligeramente modificado posteriormente por Yu y Gutman (426) y Seegmiller (347). En esencia consiste en medir el A.U. de la muestra en un buffer de glicocola M/15 y posteriormente, tras añadir uricasa, volver a leer en una longitud de onda de 292 mμ en un espectrofotómetro. La diferencia entre ambas lecturas sería el A.U. verdadero. Con ello se demuestra que solamente el 66% del valor obtenido con los métodos directos es realmente A.U. (37).

Los valores normales en suero con este método es de 4-6 mg/100 c.c.

3º.- Discusión de nuestro método:

En 1.955 Caraway (61), describió un método para la determinación de A.U. usando el carbonato sódico que reacciona con el ácido fosfotúngstico dando una coloración azul estable y no influenciada por los cronógenos más frecuentes. Por otra parte, este método está libre de peligros como a veces sucede con el cianuro. Sus valores son parangonables con los resultados dados por la uricasa, como ha sido ampliamente discutido por Fernandez del Vallado y colaboradores (112). Tras el desproteínizado por la modificación de Haden las curvas entre el método de Caraway y el enzimático de la uricasa son parangonables mientras a partir de la concentración de 6 mg/100 c.c. se observan amplias diferencias con los métodos usualmente utilizados que reaccionan con el cianuro, tipo - Brown.

Recientemente, y en apoyo de estos trabajos, ha aparecido un estudio comparativo de las cifras de A.U. obtenidas por diversos laboratorios ingleses con la misma muestra de suero (56). De estos estudios, - se deducen, que los resultados obtenidos con la uricasa y el método de Caraway son comparativamente iguales, mientras en los métodos que usan - cianuro la dispersión varía significativamente. (Entre 4,7 y 6,6 mg. para

no método de Caraway diluyendo aquella 1/100 tras llevarla a pH 7.

Sobre la elección de este método colorimétrico, aparte de razones económicas, nos ha animado el hecho de que Gutman y su grupo, excepto para aclaramientos fraccionarios, utilizan sistemáticamente los métodos colorimétricos, para la determinación de A.U. tanto en sangre como en orina. Este método, conocido en Francia como la variación de Laudat, ha dado en manos de Ravault y colaboradores (310) resultados excelentes y superpuestos a los nuestros.

Las cifras normales oscilaron entre 3,9 y 6,7 mgrs. con una media de 5,51 en hombres y entre 3,5 y 5,9 mgrs. por ciento y media de 4,61 para las mujeres; cifras discretamente mayores que las descritas en nuestro laboratorio anteriormente por Vallado y colaboradores, pero más de acuerdo con las cifras encontradas con este método en la literatura mundial.

B).- La determinación de creatinina:

La primera técnica colorimétrica para la determinación de la creatinina fué establecida por Folin (118) y Folin y Wu (119) y está basada en la reacción de Jaffé que consiste en tratar la creatinina con un picrato alcalino, desarrollando un color rojizo que en ciertas condiciones es proporcional a la concentración y puede ser medida, frente a una concentración conocida, en un fotocolorímetro.

El inconveniente reside en que esta coloración se produce también con otros compuestos biológicos como la acetona, ácido diacético, acetaldehído, dihidroxiacetona, ácido pirúvico, glicocianida, hidantoinas etc. De aquí, que muchos autores prefieran hablar de "substancias cromogénicas de creatininas".

Aunque se ha intentado mejorar este método, por medio de la reacción con sulfato de cobre (333) o con naftoquinona-sulfato de potasio (337), e incluso con técnicas enzimáticas (2), el método clásico de Folin aún no ha sido mejorado, siendo el utilizado por nosotros sistemáticamente en este estudio para sangre y orina.

Los valores normales en sangre oscilan entre 0,9 y 1,7 mgrs/100 ml, siendo proporcional al tamaño corporal.

aclaramiento renal, métodos que nosotros hemos seguido en nuestros estudios.

Entendemos por aclaramiento renal de una sustancia, el volumen de plasma que debe ser filtrado por el glomérulo para proporcionar la cantidad de dicha sustancia que en un minuto puede eliminarse por la orina. El grado de dicha eliminación (en centímetros por minuto) es igual a la concentración de dicha sustancia en 100 c.c. de orina por el volumen minuto dividido por su concentración en 100 c.c. de plasma o suero.

$$Cx = \frac{Ox \times V}{Sx}$$

A lo largo de nuestro estudio, Ser y Sur significan concentraciones en plasma de creatinina y en suero de A.U. respectivamente. Cer y Cur son los aclaramientos de creatinina y A.U.. El flujo urinario se dedujo dividiendo el volumen total de orina entre 1.440, los minutos de que están compuestas 24 horas.

Hasta ahora el término de aclaramiento es sinónimo al grado de filtración glomerular cuando la sustancia se filtra totalmente por el glomérulo sin sufrir posterior alteración tubular, como secreción y como reabsorción. Esto solo se cumple con la insulina. No obstante, la creatinina parece cumplir dichas funciones en el hombre (313) y de hecho, excepto en casos de aclaramiento fraccionados que exigen un control muy exacto de las variaciones del filtrado glomerular, el Cer es suficiente; habiéndolo usado nosotros como un factor comparativo con el manejo renal del A. U., ya que debe usarse un método de compensación para medir el estado fisiológico del individuo en estudio. Esto es lo que se ha llamado el cociente de aclaramiento simultáneos (en nuestro caso Cur/Cer) y así, descartando el componente puramente glomerular, poder deducir errores debidos a defectos en la recogida de orinas, tiempos de cada muestra, vaciamiento incompleto de la vejiga, etc. Como se comprenderá, al hablar del cociente Cur/Cer nos referimos a que ambos aclaramientos han sido determinados simultáneamente en las mismas muestras y bajo las mismas condiciones.

Todos estos aclaramientos deben ser corregidos según el área de superficie corporal y en muchos de nuestros casos, se ha hecho esto -

dia anterior siendo dicha muestra desconocida por la persona que realizo las determinaciones. Esta técnica, la creemos muy segura para evitar errores metodológicos, siendo ampliamente usado en todos los laboratorios de Química Clínica. Ya que permite no solo controlar todos los pasos metodológicos, sino posibles errores como variaciones en el standard, temperatura de la habitación, limpieza de pipetas, fotocolorímetros, etc.

E).- Material de enfermos:

Hemos estudiado 244 sujetos entre enfermos y normales para la realización de esta tesis y en la Tabla I se expone el tipo de experiencia y el número de enfermos que han participado en cada una de ellas. El diagnóstico clínico, edad, sexo y observaciones especiales van detallados en cada uno de los apartados a que corresponde cada estudio.

T A B L A I

TIPO DE ESTUDIOS EFECTUADOS EN LOS 244 PACIENTES UTILIZADOS EN ESTA TESIS

I.- NORMALES:

1.- Hallazgos normales:	Hombres:	13 casos
	Mujeres:	12 casos
2.- Influencia del flujo urinario:		8 casos
3.- Diuréticos y A.U.:	Con polittiazida:	19 casos
	Con brinaaldix:	13 casos

II.- GOTA URICA:

1.- Gota hiperexcretora:		18 casos
2.- Gota normoexcretora:		14 casos
3.- Nefropatía gotosa:		14 casos
4.- Gota nefropática:		4 casos
5.- Gota femenina:	Con función renal normal:	7 casos
	Con función renal alterada:	4 casos
6.- Gota y diuréticos:		8 casos
7.- Litiasis úrica pura:		7 casos
	Litiasis úrica con gota:	9 casos
8.- Familiares de gotosos:		8 casos
9.- Apéndice:	Uricosúricos:	9 casos
	Sobrecarga con precursores:	39 casos
	Dialisis peritoneal:	1 caso.

III.- OTRAS ENFERMEDADES:

1.- Artropatías no gotosas:		15 casos
2.- Enfermedades renales:	Nefropatías globales:	10 casos
	Tubulopatías:	6 casos
3.- Hemopatías y tumores:		12 casos

IV.- EMBARAZO Y A.U.:

1.- Embarazo normal:		16 casos
2.- Preeclampsia:		12 casos

III.- (A) 1).- Hallazgos normales.

A).- Casuística personal:

Hemos hechos aclaramientos en 24 horas de creatinina y A.U. analizando posteriormente la eliminación total de uratos y el cociente Cur/Cer en 13 hombres y 12 mujeres que no padecían signos clínicos de gota ni tenían la función renal alterada, como viene representada por el Cer y por el estudio elemental de orina. Algunos de los casos eran sujetos sanos y otros padecían enfermedades sistematizadas, como hipertensión arterial sin repercusión visceral, etc.

Los resultados aparecen en las tablas II y III.

B).- Discusión de los resultados:

Aclaramiento de creatinina: Los resultados normales son entre 97 y 140 c.c./min. para hombres y 85 y 125 c.c./min. para mujeres (313). Dado que nosotros hemos usado el método de Folin en nuestras determinaciones, estos resultados deben valorarse en un 10 a 15 por ciento más bajos (360). Por otra parte, los resultados obtenidos en 24 horas suelen ser del 7 al 11 por ciento más bajos que los aclaramientos obtenidos en fracciones horarias (92).

Hemos encontrado valores comprendidos entre 80 y 135 cc/min (media: 102,9) para hombres y entre 84 y 128 cc/min. (media: 103,0 en las mujeres.

T A B L A II

Valores normales en hombres
(13 casos)

Nº	Sor	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor x 100
61	1,4	80	5,7	4,4	187	5,5
62	1,6	80	6,1	6,1	214	7,6
63	1,3	110	4,7	8,8	608	8,0
66	1,2	120	5,5	9,1	720	7,6
67	1,4	88	6,4	5,8	705	6,6
68	1,3	105	4,8	7,7	531	7,3
70	1,0	120	4,4	7,4	467	6,1
71	1,5	100	6,0	7,7	680	7,7
73	1,2	80	3,9	4,9	281	6,1
92	-	VS: 95%	4,2	8,7	535	-
160	1,0	135	5,4	10,5	-	7,8
161	1,2	117	6,7	5,2	-	4,4
172	1,0	100	5,9	4,0	341	4,0
media:	1,26	102,9	5,51	6,94	479	6,56

T A B L A III

VALORES NORMALES EN MUJERES
(12 casos)

Nº	Ser	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur / Cor x 100
58	1,3	111	3,5	14,1	844	12,7
59	1,2	119	4,1	10,0	597	8,3
60	1,0	106	4,7	8,0	546	7,5
64	1,5	84	5,9	8,3	720	9,8
65	0,9	120	4,1	9,2	537	7,6
69	1,4	85	3,7	7,9	425	9,3
72	1,4	88	4,8	7,6	535	8,6
93	-	VS: 90%	5,2	7,2	543	-
104	1,6	85	4,8	8,0	560	9,4
107	1,5	101	5,4	8,7	687	8,6
133	0,8	128	4,6	12,6	835	9,8
134	1,1	106	4,6	8,8	578	8,3
media:	1,24	103,0	4,61	9,20	617	9,08

bros y 4,61 mg. en mujeres), corresponden a las cifras medias normales, encontradas con el método del carbonato de Caraway (61). Estos resultados quedan dentro de los límites fisiológicos tomados de todos los métodos actualmente en vigor (64, 125, 56, etc.). Para Gutman y Yu (155) - los valores normales son de $5,6 \pm 1,3$ entre su amplia estadística.

La influencia del sexo es un hecho manifiesto en nuestros análisis. Talbot (386), Wyngaarden (421), Bröchner-Mortenson (48), Cottet y Canarelli (77), etc., han puesto de manifiesto iguales diferencias. Usualmente la relación entre hombres y mujeres es de 1,19 como diferencia.

No parece existir, sin embargo, diferencias en la edad (48), exceptuando los niños recién nacidos en que se ven hiperuricemias que - van descendiendo lentamente a lo largo del primer año de vida (68).

No cabe duda que la dieta juega un papel en la uricemia. Mientras algunos autores, como Bröchner-Mortenson, no encuentran alteraciones tras una dieta rica en purinas o libre de ellas, el ayuno juega un papel importante en la elevación del A.U. en sangre, como han puesto recientemente de manifiesto los estudios de Murphy y Shipman (273) y - Cristofory y Duncan (78) y los más antiguos de Lennox (221). Esta hiperuricemia parece estar en relación con una disminución del A.U. excretado por la orina, al haber una disminución del filtrado glomerular con - una alteración en el transporte tubular renal del A.U.

Se ha encontrado una diferencia en la cifra de A.U. a lo largo del día y de la noche; siendo los valores más altos, los encontrados por la mañana aunque las variaciones no han sobrepasado 1 mg. por 100 ml. de plasma, lo cual no es estadísticamente significativo (48).

Trás el ejercicio muscular activo, se han visto aumentados significativos de la uricemia. Por ejemplo, Levine, Gordon y Derick - (225) estudiando a corredores de marathón llegaron a encontrar aumentos hasta de 2,4 mg. con respecto a controles. No obstante sabemos que existen una gran eliminación de xantina e hipoxantina con retención de la - eliminación de uratos, posiblemente a través de una anoxia tisular o por la acción del ácido láctico (Nasrallah y Khalidi) (276).

estudio (8,94 para hombres y 9,2 para mujeres) coinciden con los datos por los diversos autores en la literatura como cifras normales. Así Gutman y Yu (155) encuentran $8,75 \pm 2,5$, Laudat y colaboradores (208) encuentran $8,83 \pm 2,68$ y Bröchner-Mortensen encuentra tras una dieta pobre en purinas que el aclaramiento de A.U. disminuye sensiblemente y más marcadamente en mujeres (48).

Eliminación de A.U. en orina de 24 horas: Nuestros hallazgos - (479 ng. en hombres y 617 en mujeres) sólo en algunas estadísticas van de acuerdo con la literatura. Y es que aquí influyen diversos factores.

a).- El más importante es la dieta. Se remonta al año 1.915 - cuando Mendel y Stehle (254) demostraron la influencia de ciertos alimentos en la eliminación de A.U. por la orina. Posteriormente han sido dadas sobre cargas de alimentos ricos en precursores del A.U. por Lowil y Doisy (227) - Lewis, Dunn y Doisy (228), Lennox (221) y muchos otros. Habiendo servido, como luego veremos, como una de las bases para poner de manifiesto la alteración renal en la gota.

De aquí se deduce la dificultad de dar cifras normales ya que - la eliminación de uratos será diferente para cada país y para cada región dentro del mismo, dependiendo de la dieta, hábitos alimenticios, bebidas, etc.

Los valores normales para Gutman (155) con una dieta previa pobre en purinas es de 418 ± 70 mgrs. en 24 horas mientras para Bröchner-Mortensen (48) varía entre 250 y 600 ng. Para Ballabio, Sala, y Cirila (13) la media normal es de 436 ng., para Cottet y Canarelli es de 740 en hombres y 640 en mujeres (77) y para Sorensen (369) es de 633. Con el régimen hipopurínico, se puede cifrar por estos mismos autores como variantes normales, - entre 269 y 532 ng. en 24 horas.

Como después veremos, las personas estudiadas en régimen de ayuno total, tienen una disminución en la eliminación de uratos (78,273), al intervenir factores tubulares por disminución del flujo glomerular.

b).- También se han descrito diferencias en la excreción del A.U. entre el día y la noche. Estudios realizados por nosotros en sujetos normales comparativamente con un paciente de hemoglobinuria paroxística, no - han podido confirmar estos hallazgos.

de A.U. fué puesta de manifiesto por Kennaway quien en 1.909 (198) llamó la atención sobre la disminución de la eliminación de uratos a medida que aumentaba el volumen urinario mientras Chabanier y Lobo-Onell encontraron en el hombre mayor eliminación de A.U. cuanto mayor era la eliminación de agua por la orina (63).

Bröchner-Mortenson repitió estas experiencias hallando una relación entre el flujo urinario (en cc/min) y el A.U. excretado por minuto, deduciendo que la eliminación aumenta cuando el flujo es superior a 1 cc/min. pero cuando es menor se excreta hasta la mitad de la cantidad de A.U. calculada para dicha persona. Más recientemente Ballabio, Sala y Cirila (13), han repetido estas experiencias hallando resultados análogos. Por otra parte como han demostrado Levinsky y Berliner (226) y Herms y colaboradores (174), a flujo urinario bajo no solo varía la capacidad de concentración de la orina sino el Cur y practicamente la cuantía de los solutos, por lo que la orina emitida realmente no corresponde a la composición de la orina que deja el riñón.

Tratando de deducir la relación que pueda existir entre el flujo urinario y los diversos parámetros de función renal, hemos repetido en 8 pacientes las determinaciones de A.U. y creatinina en dos días consecutivos procurando aumentar la diuresis en el segundo día con la ingestión de agua.

En la tabla IV representamos un resumen de nuestros hallazgos en que se pone de manifiesto que aumenta el Cur proporcional al aumento del flujo y que una vez sobrepasado un flujo urinario de 1,5 cc/min. las variaciones son muy poco significativas (caso 160) mientras en el caso 66, estas variaciones son totalmente demostrativas de que una menor diuresis produce una retención de orina a nivel tubular que aumenta la reabsorción con lo que la eliminación de uratos queda muy disminuida. Menores cambios se observaron en el cociente Cur/Ccr lo que pone de manifiesto que esta relación flujo urinario/eliminación de uratos, compromete un factor tubular más que simplemente glomerular.

d).- Existen otros factores que pueden influir en la excreción del A.U. en sujetos normales (380) siendo las substancias farmacológicas las más importantes. Aparte de los uricosuricos que serán estudiados en -

por su alteración del manejo renal del A.U., son los más interesantes.

Recientemente hemos tenido ocasión de estudiar un nuevo diurético tiazídico, Polytiazida (2-metil-3, 4-dihidro-3 (2-2-2trifluoroetil tiometil) -6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1, 1-dióxido) en el tratamiento crónico de la hipertensión arterial. Se utilizaron 19 enfermos sin alteración renal manifiesta y sin historia personal o familiar de gota. Se realizaron periódicamente determinaciones de A.U. en sangre durante el tiempo que duró el tratamiento que osciló entre 3 y 11 semanas, variando la dosis (entre 1 y 3 mg.) según los efectos colaterales y la respuesta tensional (305, 306, 307).

En la tabla V presentamos edad y sexo de los enfermos, duración en semanas del tratamientos, dosis final del diurético, valor medio del A.U. en periodo control y tras tratamiento así como la media de la diferencia en la uricemia de estos pacientes.

El análisis estadístico de los resultados, muestra que la polytiazida produce una hiperuricemia en el 84 por ciento de los enfermos tratados, obteniéndose cifras de más de 1,7 mg. con respecto al periodo control en un 63 por ciento de los mismos. Esta hiperuricemia fué estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Sin embargo ninguno de los pacientes en estudio presentó signos articulares o cuadro clínico de gota.

Los coeficientes de regresión para los cambios en la uricemia entre hombres y mujeres, aún tratándose de un grupo tan reducido, no fueron estadísticamente significativos ($+2,13 \pm 1,12$ para hombres y $+1,66 \pm 1,13$ para mujeres).

Otros derivados no tiazídicos del grupo químico de los N-aminoheterociclos han demostrado propiedades diuréticas importantes. Estudios de Fluckiger permitieron descartar una acción sobre la filtración glomerular o el flujo renal plasmático confirmando se trataba de una acción selectivamente tubular, especialmente proximal.

Nosotros hemos tenido la oportunidad de estudiar el N-(cis-dimetil-2, 6-piperidil)-amida del ácido sulfamil-3-cloro-4-benzoico investigando la acción que ejerce sobre la retención del A.U. (Este preparado se conoce comercialmente como Brinaldix).

T A B L A IV

Variaaciones del flujo urinario en el mismo paciente
(8 casos)

Nº	Flujo urinario cc/min	Cor	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur / Cor x 100
61	0,6	81	3,2	131	3,9
	1,4	80	4,4	187	5,5
60	0,7	104	6,2	350	5,9
	1,8	106	8,0	546	7,5
62	0,4	78	3,5	123	4,5
	1,4	80	6,1	214	7,6
66	0,4	100	6,2	434	6,2
	1,6	120	9,1	720	7,6
68	0,8	97	5,7	410	5,9
	2,1	105	7,7	531	7,3
104	0,6	82	5,3	282	6,5
	1,6	85	8,0	560	9,4
134	0,9	100	6,7	392	6,7
	2,1	106	8,8	578	8,3
160	2,8	107	9,6	-	8,9
	6,3	114	10,5	-	9,2
	9,7	154	11,2	-	7,2

T A B L A V

VARIACIONES EN LA CIFRA DE URICEMIA EN 3 HOMBRES Y 16
MUJERES TRATADOS CRONICAMENTE CON POLITIAZIDA

CASO NUM.	EDAD	SEXO	DURACION DEL TRA- TAMIENTO (Semanas)	DOSIS FINAL (mg./ día)	A.U.CONTROL Valor medio (mg/100 ml)	A.U.DURANTE TRATAMIENTO (mg/100 ml)	MEDIA DE LAS DIFERENCIAS EN A.U.
192	59	F.	9	2	4.0	5.9	+ 1.9
193	44	F.	11	3	4.4	7.2	+ 2.8
194	50	F.	11	2	5.9	8.5	+ 2.6
195	57	F.	9	1	3.7	6.2	+ 2.5
196	64	F.	3	2	6.1	6.8	+ 0.7
197	21	F.	9	1	7.2	6.9	- 0.3
198	55	F.	8	2	6.0	8.9	+ 2.9
199	58	F.	9	2	4.2	6.8	+ 2.6
200	46	M.	8	1	6.1	9.2	+ 3.1
201	43	F.	8	1	4.8	6.7	+ 1.9
202	49	M.	8	1	4.3	6.7	+ 2.4
203	61	F.	8	2	7.1	7.1	± 0.0
204	58	F.	2	4	4.5	6.7	+ 2.2
205	39	F.	8	1	5.2	5.8	+ 0.6
206	60	F.	7	1	5.6	9.4	+ 3.8
207	59	F.	9	2	6.8	7.2	+ 0.4
208	65	F.	10	2	5.9	7.7	+ 1.8
209	58	M.	5	1	6.4	7.3	+ 0.9
210	50	F.	7	1	6.3	5.5	- 0.8

X + S. D.

5.50 ± 1.02 7.19 ± 1.03 + 1.74 ± 1.25

P 0.001

Al pertenecer al grupo de las amidas del ácido sulfanilbenzoico o posiblemente su lugar de eliminación inhiba la secreción de A.U. al igual que sucede con otros diuréticos tiazídicos.

Para ello y utilizando idéntico protocolo al descrito anteriormente, en experiencias comprendidas entre 4 y 7 días hemos utilizado 13 - pacientes dando dosis diarias de 20 ó 40 mg. por vía oral, midiendo la elevación de A.U. en sangre comparada a cifras basales.

En la tabla VI se aprecia un aumento estadísticamente significativo de la uricemia ya que de media basal de $5,3 \pm 1,2$ se obtuvo un aumento a $7,3 \pm 1,2$ mg.

Estos estudios confirman hallazgos encontrados con otros derivados tiazídicos como Bryant y colaboradores (46) y Smilo y colaboradores (359) con clortalidona; Monroe y colaboradores (266) con clorotiazida; Healey y colaboradores (169), Freeman y Duncan (126) y Dreifus y colaboradores (94) con hidroclotiazida; Frank y colaboradores (123) con quinethazona; - Baugh (21) con la triclolorometiazida, etc. Del estudio de todos estos resultados, se puede deducir que todos los derivados tiazídicos exhiben propiedades hiperuricémicas de casi igual magnitud.

Descartada la acción hiperuricemiante de las tiazidas al disminuir el flujo glomerular (28), los trabajos de Demartini (87), Duarte - (95), y otros muchos, demostraron una acción electiva de inhibición tubular para la secreción del A.U. al modo como actúan los salicilatos (430) y el ácido láctico (429). De la misma manera, la inyección intravenosa del clorotiazida en grandes concentraciones produce una uricosuria (275, 408). Algunos autores, como Ayvazian y Ayvazian (11), Smilo y colaboradores (359) y Gosfield (146) han tratado de demostrar que las tiazidas actúan a través de un proceso metabólico en la síntesis del A.U. con lo que la acción renal sería secundaria, aunque su acción metabólica no está probada, la acción renal queda bien definida ante el estudio realizado sobre la inhibición de la eliminación de A.U. en pacientes tratados con estas sustancias.

Como luego veremos, esta hiperuricemia medicamentosa ha llegado a producir cuadros típicos de gota úrica (308).

T A B L A V I

VARIACIONES DEL ACIDO URICO EN 13 PACIENTES TRATADOS CON BRINALDIX

CASO NUM.	EDAD	SEXO	DURACION TRATAM ^{to} (semanas)	DOSIS (mg/día)	A.U.basal (mg.)	A.U.Trat ^o (mg.)	MEDIA DE LAS DIFERENCIAS.
115	47	F.	5 días	40	4.8	6.2	+ 1.4
116	32	F.	10 días	40	3.5	5.7	+ 2.2
117	40	M.	6 días	40	5.5	7.5	+ 2.0
118	58	F.	4 días	40	4.5	6.6	+ 2.1
119	60	F.	7 días	40	4.9	6.3	+ 1.4
120	56	F.	6 días	40	5.9	7.7	+ 1.8
121	42	M.	6 días	40	3.9	6.4	+ 2.5
122	44	M.	15 días	20	4.3	7.2	+ 2.9
123	46	M.	5 días	40	5.5	7.5	+ 2.0
124	54	M.	4 días	40	5.4	10.3	+ 4.9
125	48	F.	7 días	20	5.9	8.0	+ 2.1
126	50	F.	7 días	20	6.9	8.5	+ 1.7
127	52	F.	7 días	20	6.1	7.0	+ 0.9
<u>X</u> ± S. D.					5.30 ± 1.20	7.30 ± 1.20	+ 2.0 ± 0.94
							P 0.001

una alteración en el manejo renal de A.U. tales como la pirazinamida (79, 427 y 432) algunos metabolitos del alcohol etílico (233), diuréticos, xantínicos, mercuriales (114), etc. etc.

Así, tenemos tres tipos de respuestas del manejo renal para A. U. con respecto a las drogas:

1ª.- Aquellas que como el probenid, sulfipirazona y zoxazolamina son uricosuricos por aumentar el cociente C_{ur}/C_{cr} , ya al suprimir la reabsorción tubular ya por aumentar la secreción del A.U.

2ª.- Otras como el ácido pirazínico y la pirazinamida que son uricorretensoras elevando el ácido úrico en sangre por disminución del cociente C_{ur}/C_{cr} al producir una disminución de la secreción ó un aumento en la reabsorción tubular.

3ª.- Un tercer tipo, de respuesta paradójica, en las que incluiríamos a los salicilatos, fenilbutazona y a los diuréticos, que a bajas dosis producen retención de A.U. con disminución de la secreción tubular y que a grandes dosis serían uricosuricos al disminuir igualmente la reabsorción tubular.

Cociente C_{ur}/C_{cr} : Nuestros resultados muestran una media de 6,56 para hombres y 9,08 para mujeres. El objeto de este dato consiste en la posibilidad de comparar mediante dos aclaramientos simultáneos los dos componentes, glomerular y tubular, de la función renal. De este modo, se puede definir una mayor factor tubular o glomerular en la eliminación de A.U. en los diversos estados normales y patológicos.

En este estudio un cociente elevado en mujeres comparado con hombres, hablaría de un diferente comportamiento tubular entre ambos sexos cuyo significado será analizando a lo largo de esta tesis.

C).-- Conclusiones:

Se presentan los valores normales de A.U. en sangre, eliminación total de uratos en 24 horas, aclaramiento de A.U. y cociente C_{ur}/C_{cr} en sujetos normales varones y hembras. Los resultados coinciden con los datos por otros autores de la literatura.

flujo urinario en la eliminación de A.U. por la orina así como en la alteración de los demás parámetros.

Finalmente se hace una revisión de las diversas drogas que alteran la excreción de A.U. por el riñón haciendo hincapié sobre la acción de los diuréticos tiazídicos con el estudio de los cambios de A.U. en plasma con dos nuevos preparados: Politiazida y Brinaldix.

-----oOo-----

III.- B.- (1).- Función renal en la gota:

A).- Planteamiento del problema.

1º).- Introducción:

Tras el trabajo fundamental de Gutman y Yu, publicado en 1.957 (155) podemos distinguir tres tipos de respuesta renal en los enfermos con gota úrica que presentan una función renal normal, como viene delimitada - por los aclaramientos de insulina ó creatinina.

A.- Existe un número de gotosos (28,7% para Gutman y Yu) que eliminan cantidades aumentadas de A.U. por la orina, comparados a normales. En estos casos la hiperuricemia y la hiperecreción sería explicada por - una hiperproducción endógena de A.U. Debemos aclarar este concepto. ¿Es la superproducción de A.U. sinónimo a un aumento en la incorporación de los - precursores administrados?. La eliminación diaria de A.U. representa alrededor del 70 por ciento de la producción diaria en normales, pero en gotosos puede representar aún menos. El déficit se debe principalmente a la uricocolisis bacteriana intestinal. Como sabemos al existir una mayor concentración de A.U. en sangre, mayor cantidad de éste irá al tracto intestinal - donde será destruido.

Con glicocola-C-14 se ha visto que hay una relación directa entre la incorporación del C-14 y la eliminación diaria por orina de A.U. etiquetado con C-14. De lo que se deduce que la sobreincorporación de glicocola la molécula del A.U. es indicio de la sobreproducción de A.U.. Esta sobreproducción es sinónima a hiperecreción, si el riñón es normal (419).

No vamos a detenernos en el origen metabólico de la gota ya - que recientemente en revisiones de conjunto, como las de Gutman y Yu (152) Wyngaarden y Jones (420), Seegmiller, Laster y Howall (347), Paserc (234) Coste y Delbarre (76), Ryckewaert (327 y 328), Talbott (383), Hoffman (104 y 178), Richet (316), etc. y en nuestro país las de Jiménez Díaz (139), Barceló, Sans Lola y Puig Muset (15), Barreda (16), Segovia de Arana (348), - Valdes, Lopez y Muntaner (395), y Rapado (304), han delimitado las diversas tendencias y teorías sobre la base metabólica de esta enfermedad.

B.- Existe un menor número (4,3 % para Gutman y Yu con eliminación de A.U. disminuida. Al descartar el factor glomerular, la única explicación plausible sería que en ellos los factores tubulares explicarían la

(420), uno de Jiménez Díaz (189) y otro presentado por Sørensen (367) con estudios de aclaramiento renal, existe poca evidencia de que este factor pueda ser aplicado como común a la población gotosa en general.

C.- Finalmente existe un tercer grupo, el más numeroso (67% para Gutman y Yu), donde no existe anomalías en la eliminación de A.U. - (278 - 590 mg. en 24 horas), los gotosos normoexcretadores, y donde se han centrado los estudios actuales para desarrollar diversas teorías que expliquen a que nivel existiría una anomalía en la eliminación del A.U. para explicar la hiperuricemia.

2º.- La excreción extrarrenal de A.U.

Sabemos que otros órganos como el intestino y el hígado juegan un papel importante en la degradación del A.U. Gracias a nucleotidasas y a nucleosidasas se liberarían las bases pirimidínicas y purínicas; a través de aminasas se liberan guanina y adenina; una guanasa transformaría la guanina en hipoxantina y por medio de la xantinaoxidasa se formaría el A.U. a partir de xantina o hipoxantina (65, 402).

Como ya hemos explicado, en otras especies animales existe un posterior sistema fermentativo de uricolisis y una de las teorías de la gota humana trata de explicar un defecto de este mecanismo en los gotosos. Los trabajos de Buzard y colaboradores (55) y posteriormente los más metódicos de Sørensen (365, 366), permiten descartar exista en el gotoso un mecanismo de uricolisis intestinal diferente de la existente en el hombre. No se ha logrado demostrar una actividad uricolítica, tras experiencias con A.U. -C¹⁴, en hígado, riñón, bazo, páncreas, ni sangre completa (365). Esto echaba por tierra experiencias anteriores que con leucocitos in vitro, creyeron haber demostrado una uricolisis con comportamiento anormal de los leucocitos del enfermo gotoso (36, 57 y 181).

Se ha calculado que se eliminan diariamente unos 200 mg. de A.U. por el tubo digestivo (incluyendo saliva, bilis y secreción gástrica y pancreática) (369). Los estudios realizados en gotosos (343, 366) demuestran que esta eliminación "enterotrófica" está aumentada en el gotoso y que incluso sirve para compensar la eliminación, "urotrópica" en los casos en que existe una función renal alterada (48).

car una alteración para explicar la hiperuricemia. Por ejemplo Garrod en 1.859 (134), lanzó la teoría de un trastorno renal como causa de la hiperuricemia en el gotoso. Posteriormente otros autores (387) compartieron la misma idea, basados en la observación de que el A.U. eliminado por la orina de estos pacientes estaba dentro de límites normales, y en algunos casos más bajos, mientras el A.U. plasmático era muy alto.

Con el avance en la técnica de aclaramientos renales y con las pruebas fisiológicas que delimitan los diversos componentes glomerulares y tubulares, Gutman y Yu (155) revisaron en 1.957 los estudios realizados en 300 gotosos comparandolos a 61 controles sanos deduciendo que no existían parámetros alterados en el manejo renal de A.U. Estos mismos resultados fueron confirmados por Coombs y colaboradores (75) y por Friedman y Byers (130).

3º.- Posibilidades de alteración renal en gotosos:

Para explicar la aparente paradoja de un Cur normal con eliminación urinaria normal y alta uricemia, debemos recordar del capítulo de fisiología renal que pueden existir tres posibilidades.

a) Que el enfermo gotoso no filtre totalmente por el glomerulo su A.U.: Ya se ha demostrado que la existencia de una fracción de A.U. no filtrable, apoyado por los trabajos de Morris (268) y Wolfson y colaboradores (414), no ha podido ser puesta en evidencia por las técnicas más precisas de Yu y Gutman (423) y más recientemente por SALTERY y colaboradores (330). Estos últimos autores tras electroforesis sobre papel de sueros normales y de gotoso no han podido hallar diferencias en la emigración del A.U. Tampoco parece plausible el punto de vista teórico que el A.U. en el gotoso se presenta como un polímero macromolecular, siendo ésta la razón de su falta de filtración(347).

Por el contrario, la explicación de Gutman y Yu (157) a este problema es que ellos creen que la cantidad de uratos filtrada (calculada como el producto del Sur con el Cinul), está aumentada en la mayoría de los gotosos, siendo esta una razón más para pensar que la causa del defecto metabólico en los gotosos es prerrenal. Mientras en normales este producto fue de 6,1, en gotosos era de 10,1.

den ser separados en la actualidad por las técnicas standards, revisaremos este problema conjuntamente.

La tesis de una mayor reabsorción de uratos en el gotoso, fue expuesta por Thannhauser en 1.956 basados en trabajos suyos anteriores. La falta de datos objetivos y resultados analíticos fue rebatida, quizás demasiado bruscamente, por De Witt Stotten, Talbott, Seegmiller, Wyngaarden, y Laster (84).

El comentado trabajo de Gutman y Yu (155) en 1.957, calcula la reabsorción tubular neta del A.U. (diferencia entre filtrado y excretado) del 91,9 por ciento en normales y del 93,1 por ciento en gotosos. Deduciendo estos autores que no existían diferencias estadísticamente significativas. Estos datos coincidían con los de Berliner (33).

Posteriormente Ogryzlo (282) y Wyngaarden (421, 423), han vuelto a recalcular estos mismos resultados demostrando que este pequeño tanto por ciento de diferencia es altamente significativo ($p = 0,02$ a $p = 0,001$) si no desde un punto de vista meramente estadístico, sí desde el ángulo biológico, ya que un 2 por ciento de reabsorción aumentada a lo largo de la vida puede significar profundas alteraciones y ser responsable de la hiperuricemia; máxime si la función glomerular resulta a la larga afectada. Si estos mismos valores se estudian y recalculan en función de la excreción neta de A.U. (como porcentaje del A.U. filtrado, eliminado por la orina) muestran a su vez diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de normales y los gotosos.

Para Gutman y Yu el Tm. de uratos no es diferente entre el grupo control y los gotosos, pero experiencias posteriores de Latham y Rodnam (215), favorecidas con la infusión de uricosúricos, logran demostrar un Tm en gotosos que no aparecen en normales.

Diversas estadísticas de autores europeos (208, 329, 396) utilizando técnicas menos precisas hallan también una reabsorción neta de uratos aumentada en gotosos.

4º.- Pruebas para poner de manifiesto la disfunción tubular:

En 1.939, Brøchner-Mortenson (47) siguiendo estudios previos de

ta rica en purinas y tras la infusión de A.U. por vía intravenosa demostraron que el Cur aumentaba en normales más del 60 por ciento, mientras en gotosos el aumento fue en algunos casos inferior al 50 por ciento. Estos datos fueron interpretados como que el riñón del gotoso es incapaz de excretar el A.U. con la facilidad con que lo hace el normal.

En 1.959, Nugent y Tyler (279) administrando ácido ribonucleico (A.R.N.) a 7 normales hasta conseguir hiperuricemias y comparando el aclaramiento de uratos con 8 gotosos a los que no se les practicó una sobrecarga purínica, dedujeron que cuando el A.U. plasmático y la cantidad de uratos filtrada es sinónima, la eliminación de uratos y el Cur excedía significativamente los valores de normales a los de los gotosos siendo el cociente Cur/Cinul uno de los datos mas demostrativos de esta diferencia. De aquí sugerían que el riñón en la gota tiene una capacidad limitada para responder a una elevación de la uricemia con la elevación sinónima del Cur tal como parece ocurrir en normales. Estos mismos autores con Mediarmid - (280) (281) repitieron idéntica sobrecarga en leucémicos hiperuricémicos llegando a idénticas conclusiones. Esto es, los normales hiperuricémicos - ó los leucémicos con niveles altos de A.U. en sangre, excretan más A.U. - que gotosos hiperuricémicos; de este modo fijando a un nivel renal la alteración de la gota.

Tanto la sobrecarga por vía oral con RNA como la infusión de A.U. intravenosa ha sido repetida por diferentes autores (214, 216, 344) - encontrando en algunos casos resultados análogos pero no de un modo uniforme.

Tratando de aclarar este punto nosotros con Gutman y Yu repetimos la sobrecarga oral de A.R.N. en 11 normales y 12 gotosos. En la tabla - VII se puede ver un resumen de nuestros resultados.

Confirmamos con los demás autores que tras la sobrecarga purínica aumenta la uricemia y la eliminación de uratos, dando como resultado un aumento en el Cur. Tras la sobrecarga en gotosos encontramos idéntico - aumento, sin encontrar diferencias significativas.

La disparidad encontrada por Nugent y Tyler en la eliminación de A.U. en el Cur no se puede pensar se trate de un defecto tubular sino

grupo. Mas aún, la afirmación de que a valores equivalentes de A.U. filtrado debería asociarse una eliminación urinaria equivalente es contraria a la actual hipótesis de filtración-reabsorción-secreción en la eliminación renal de A.U. por el hombre. Ya que fisiológicamente el A.U. urinario se deriva casi todo por secreción tubular y por lo tanto, el Fur se reabsorbe casi completamente (161).

Como Yu y Gutman (157) y Brøchner-Mortensen (48) han demostrado, aunque generalmente (y no siempre) una sobrecarga a la filtración de A.U. se asocia a una mayor cantidad de A.U. eliminado por la orina, parece estar más en relación con la cantidad de A.U. en plasma que con el grado de filtración glomerular. Posteriormente estudios de Gutman y su grupo (27, 433) tras infusión de A.U. intravenoso en gotosos y normales parecen favorecer este punto de la falta de especificidad de esta prueba para probar la alteración de la función tubular renal en el gotoso comparandola a las hiperuricemias inducidas en normales, ya que se trata de una situación especial, totalmente artificial, y en la que es imposible comparar con situaciones estables (como sucede en gotosos) en la que los mecanismos de excreción están compensados para la hiperuricemia. Por otra parte, estos estudios no prueban decisivamente los mecanismos precisos o aspectos cuantitativos de la secreción tubular al introducir un factor tan desconocido como es la regulación de la excreción renal de grandes concentraciones de A.U. impuestas de un modo tan rápido.

5º.- Conclusiones patogenéticas:

La conclusión de esta breve introducción al problema del manejo renal del A.U. viene dada por las dos teorías actualmente en boga.

A) TEORIA DUALISTA: Un grupo de autores como Wyngaarden (419) Seegmiller y colaboradores (71), Sorensen (368) y Talbott (386) entre otros piensan que existe una gota hiperproductora e hiperexcretora, enfermedad del metabolismo bioquímico en la formación del A.U. capaz de explicar la uricemia de estos enfermos. A la vez, y en aquellos gotosos en los que no se ha podido obtener alteraciones en la vía metabólica del A.U., - la hiperuricemia debe explicarse por un trastorno renal tubular.

T A B L A V I I

SOBRECARGA CON ACIDO RIBONUCLEICO POR VIA ORAL

Eliminación de A.U. en orina(mg./min).		Cur (oo/min)
11 normales		
BASAL	0,54	8,2
Tras ARN	0,98	10,8
12 gotosos		
BASA	0,68	7,7
TrasARN	1,23	10,1

que ambos tipos pueden ser explicados por un trastorno en el metabolismo de la glutamina (quizás por un defecto enzimático a nivel renal) que es responsable de la hiperuricemia en todos los casos al aumentar sustrato amino ácido para la formación de la molécula de A.U. y que solo en algunos casos puede ser demostrada como hiperproductora, pero siempre es tá aún en los normoexcretos. Esto se demuestra de un modo indirecto, por una mayor eliminación de amoniaco por la orina en todos los gotosos y por una incorporación desproporcionada del N etiquetado administrado dentro de la molécula de A.U. "Este dato viene favorecido por opiniones de otros autores sobre el metabolismo del amoniaco (Pitts, 292) y por el hallazgo de alteraciones en el metabolismo de la urea en gotosos por Perles y colaboradores (287, 114). Colocando a esta enfermedad como una "disnefria" en el sentido aplicado por Jiménez Díaz (193).

Dentro de esta línea de teorías que tratan de unir los diversos aspectos de la gota debemos destacar a Nugent y Tyler (279) y a Wingarden (418) que han propuesto que el gotoso produce en grandes cantidades una sustancia no filtrable por el riñón que inhiba la secreción del A.U., del mismo modo como actúa el lactato. La teoría expuesta por Morris (268) sobre la existencia en plasma de normales de un activador de la orina que no fuese ultrafiltrable no nos parece plausible dado que no se ha demostrado la existencia de uricasa en humanos.

Aunque los resultados hasta la actualidad son insatisfactorios (149, 235), el futuro de estas investigaciones requerirá además de las técnicas isotópicas, el estudio microscópico y ultramicroscópico del riñón, las técnicas de disección tubular (297) o las tinciones enzimomicrobiológicas (108), con un enfoque totalmente diferente tanto conceptual como metodológico.

B).- ESTUDIO PERSONAL:

Queremos presentar 32 enfermos de gota úrica, sin alteración aparente de la función renal como viene medida por el aclaramiento de cre atinina o de urea, el estudio del sedimento urinario y las pielografías descendentes. Estos casos han sido divididos en dos grandes grupos. 14 de ellos pertenecen a normoexcretos y 18 de ellos son hiperexcretos.

dicación alguna eliminan en 24 horas menos de 590 mg. de A.U. por la orina. Son hiperecretorres aquellos gotosos con más de 590 mg. de A.U. en orina - de 24 horas, sin medicación. Como sabemos los uricosuricos pueden dar gran des uricosurias, totalmente afisiológicas.

Hemos utilizado esta cifra por ser la media de excreción normal encontrada en otros países (314) y la media de eliminación de uratos en la población española, así como en nuestra propia estadística.

Los resultados obtenidos así como las medias halladas en ambos grupos vienen representados en las tablas VIII y IX.

De un estudio comparativo de los resultados se deduce, que - mientras no se aprecián diferencias significativas en los aclaramientos de creatinina, el valor de la uricomia es mas alto en el grupo normoecretor mientras el Cur y sobre todo el cociente Cur/Cor es mas bajo en - este grupo que en los hiperecretorres.

Para igualar nuestros resultados con los cálculos realizados sobre los datos de Gutman y Yu (155) por Wyngaarden así como los persona les de Ballabio y colaboradores (13), a continuación presentamos en la - tabla X un resumen de nuestros hallazgos denominado Fur a la cantidad de A.U. filtrada por el glomérulo (Sur X Cor), Rur a la cantidad neta de re absorción tubular (o proporción del A.U. filtrado que se reabsorbe) así como su porcentaje y como Eur a la cantidad de A.U. que se elimina del - total filtrado (eliminación neta) por el glomérulo así como su tanto por ciento. Estos cálculos se han realizado solamente en la población masculina y en aquellos casos en que existían datos completos, con objeto de hacer lo mas homogéneos nuestros hallazgos.

Del análisis de estos resultados se deduce que entre ambos - grupos existen diferencias fundamentales.

Mientras los hiperecretorres muestran porcentajes tanto de - reabsorción tubular neta como de eliminación total de uratos dentro de li mites normales y por lo tanto su alteración metabólica podemos situarla - a un nivel extrarrenal (en el sentido de hiperproducción de A.U.), los nor moecretorres presentan un defecto de la eliminación renal del A.U. a un - nivel tubular que viene dado tanto por una mayor reabsorción tubular neta

T A B L A VIII

Gota normoexcretora
(14 casos)

Nº	Sexo	Scr	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur Cor x 100
0	M	1,3	97	7,2	4,7	462	4,8
6	M	1,4	90	6,8	5,2	506	5,8
20	M	1,6	81	6,9	5,7	578	7,0
21	M	1,0	124	6,3	4,1	372	3,3
26	M	1,5	85	8,3	4,5	466	5,3
32	F	1,2	111	6,3	4,4	537	4,2
38	M	1,5	106	7,1	3,7	378	3,5
42	M	1,1	104	8,4	4,4	537	4,2
43	M	1,1	120	9,3	4,3	458	3,6
46	M	-	VS:80%	9,8	1,5	213	-
48	M	1,4	103	6,0	7,2	510	7,0
50	M	-	VS:90%	9,2	2,3	300	-
74	M	1,4	93	5,1	6,1	390	6,6
167	M	1,3	95	6,1	5,9	517	6,2
Media:		1,31	100,8	7,32	4,57	435	5,11

T A B L A IX

Gota hiperexcretora
(18 casos)

Nº	Sexo	Scr	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor x 100
5	F	1,2	99	6,3	8,7	799	8,8
8	F	1,2	117	6,5	6,5	608	5,6
11	M	1,4	93	10,1	5,5	810	5,6
14	F	1,4	99	5,3	11,4	604	13,0
24	F	1,3	95	5,8	9,6	795	10,1
25	M	1,6	98	10,9	6,1	985	6,2
27	M	1,5	97	7,5	5,8	630	6,0
30	M	1,6	90	8,6	6,4	788	7,1
35	M	1,2	93	7,6	5,6	610	6,0
40	M	1,1	115	10,9	4,2	660	3,6
44	F	1,6	103	5,4	10,8	844	10,5
45	M	1,5	97	5,9	8,9	756	9,2
49	F	0,9	124	8,8	7,0	880	5,6
53	M	0,7	103	5,3	9,9	740	9,6
54	M	1,7	104	5,7	16,4	962	10,6
239	M	1,5	98	6,9	7,9	807	8,1
241	M	1,6	91	7,3	9,8	840	10,8
243	M	1,3	91	6,2	8,3	741	9,1
Media:		1,35	100,6	7,27	8,26	770	8,08

T A B L A X

Reabsorción y eliminación tubular neta
(Análisis de la población masculina)

	normales (10 casos)	Gotosos Normoexcretores (11 casos)	Gotosos Hiperexcretores (12 casos)
Cor (cc/min)	98,3	99,8	97,6
Sur (mg.)	5,34	7,03	7,74
Fur (mg/min)	5,249	7,016	7,554
Rur (mg/min)	4,920	6,690	7,015
%	93,7	95,3	92,9
Lur (mg/min)	0,329	0,360	0,539
%	6,26	4,93	7,13

tanto por ciento del A.U. reabsorbido en función al filtrado es de 95,3 frente a 93,7 en normales y el A.U. excretado con relación al A.U. filtrado es de 4,93 por ciento frente a 6,26 por ciento en normales.

Este defecto en la eliminación podría ser genéticamente heredable o bien se podría tratar de la falta en este tipo de gotosos de una sustancia con acción uricosúrica presente en normales y en los gotosos hiperexcretadores. O bien se debería la acción de una sustancia uricorrectensora existente en el plasma de los gotosos normoexcretadores y ausentes en normales e hiperexcretadores.

Creemos pues, que las diferencias encontradas por diversos autores al calcular estos resultados se debe a haber utilizado grupos heterogéneos en los que se han mezclado enfermos hiper y normoexcretadores. Sin embargo, frente a los datos descritos por Wyngaarden (419) no hemos podido encontrar diferencias significativas entre los valores dados por los hiperexcretadores cuando se comparan a normales. Antes al contrario, existiría un mecanismo de compensación tubular, al igual que sucede en las nefropatías, por el cual la reabsorción estaría ligeramente disminuida y la eliminación discretamente elevada (a través de una mayor secreción) con objeto de rebajar la sobrecarga hiperuricémica y de filtración glomerular de A.U.

Un estudio más detenido de nuestros casos, comparados con la literatura mundial, arroja los siguientes resultados:

a.- A.U. en sangre: La hiperuricemia es uno de los signos capitales para el diagnóstico de la gota (80, 353, 377). Como Bröchner-Mortensen (48) ha revisado, desde Garrod hasta la actualidad, la hiperuricemia ha ido unida a la gota como la hiperglucemia a la diabetes. En nuestro país, recientemente Fernandez del Vallado y colaboradores (113) han revisado este problema en la población gotosa española.

La hiperuricemia a veces es asintomática y crisis de gota aguda pueden coincidir con uricemias normales, aspecto que nosotros hemos revisado recientemente (304).

No obstante nuestra estadística muestra una elevación del A.U. en los enfermos gotosos estudiados, que varía significativamente en -

(155) diversos autores europeos con una amplia experiencia clínica, han revisado el aspecto renal de sus casos. Así por ejemplo, Villa y colaboradores (396), Sala y colaboradores (329), Landat y colaboradores (208) y Hugler y colaboradores (270) han descrito un Cur consistentemente disminuido en los enfermos gotosos, al compararlos a normales. Como ya hemos dicho, el estudio indiscriminado de ambos tipos de pacientes, hace que estos resultados sean muy cuestionables.

c.- Cociente Cur/Cor: Mas recientemente Landat y su grupo (208) y Ballabio (13) al hacer dicho cociente lo encuentran disminuido al compararlo con normales. El primero utiliza solamente 17 enfermos, sin especificar el tipo de eliminación urinaria y el segundo, en un estudio efectuado en 13 gotosos, aparentemente se trata de normoexcretadores por lo que sus resultados coinciden con los nuestros.

C.- Conclusiones:

Se hace un resumen del estado actual de las diversas teorías existentes para explicar un trastorno renal como base etiológica de la gota. Entre las diversas técnicas usadas, se presentan resultados personales obtenidos al producir hiperuricemias en normales y gotosos tras la administración de A.R.N. demostrando que esta técnica no ayuda a poder diferenciar un trastorno tubular. Ambos datos no son ni pueden ser correlativos, pues no es lo mismo elevar agudamente la cifra de A.U. en normales que lo que sucede en una hiperuricemia de años, como acontece en el enfermo gotoso, que ha creado nuevos mecanismos de compensación (renales o extrarrenales).

Se analizan los resultados obtenidos en 32 enfermos gotosos con función renal normal tal como viene dada por el aclaramiento de creatinina o urea, por el estudio del sedimento urinario y por las pielografías descendentes. Estos enfermos se han dividido en dos clases: los normoexcretadores y los hiperexcretadores; esto es, aquellos que eliminan menos y mas de 590 mg. de A.W. en 24 horas, utilizando esta cifra como la media hallada en nuestra serie de normales y en la literatura.

rámetros calculados a partir de los estudios realizados sobre las diversas funciones del riñón, permiten descartar en los hiperexcretores una anomalía tubular renal, ya que los resultados son idénticos a los obtenidos - en el grupo normal.

Frente a esto, los normoexcretores gotosos presentan una mayor reabsorción tubular neta y una menor excreción tubular neta dando lugar a una mayor hiperuricemia y siendo por lo tanto ésta la causa del bajo aclaramiento del A.U.

De este modo la existencia de dos tipos de gota, como viene favorecida por la teoría dualista, parecen innegables. Si este trastorno no obstante, es debido a una alteración enzimática tubular que en ciertos casos explique igualmente la hiperproducción de A.U.; o si es debida a la existencia de una sustancia en el plasma de estos pacientes que - aumente la reabsorción o inhiba la secreción de A.U. a nivel tubular, - nuestros estudios no permiten asegurarlo.

(A).- Planteamiento del problema.

Dentro de este capítulo distinguimos dos conceptos diferentes que conviene definir:

a).- Llamamos nefropatía gotosa al estadio o fijación renal de las diatesis úricas, un proceso que afecta tardíamente a un 10 por ciento de la población gotosa y se caracteriza clínicamente por hipertensión, albuminuria y uremia progresiva; falleciendo el enfermo en lo que actualmente conocemos como fracaso renal crónico.

b).- Denominamos gota nefropática, a la aparición de crisis de gota articular aguda en el seno de una nefropatía médica no gotosa.

Reconocemos la dificultad de separar muchas veces ambos tipos de afectación renal, ya que se trata de una posición terminal cuya importancia terapéutica es idéntica, mientras conceptualmente la diferenciación ayuda a entender el papel que el riñón puede jugar en la diatesis úrica.

Para el estudio anatomopatológico de este problema se han utilizado las necropsias, ya que la biopsia renal es insuficiente, como ha indicado Wyngaarden (421) frente a resultados más optimistas de Luyot y colaboradores (237, 238) y de Greenbaum y colaboradores (149).

a.) Nefropatía gotosa: La existencia de afectación renal en la gota fue citada por Garrod en 1863 (135), quien halló depósitos de uratos en los riñones de gotosos que presentan además tofos. Wyngaarden (418, 421), ha revisado recientemente este problema afirmando que es una complicación tan frecuente en esta enfermedad que del 30 al 50 por ciento de estos enfermos mueren de insuficiencia renal. La importancia de la litiasis renal, así como la infección urinaria y una mayor incidencia de tofos ha sido puesta en evidencia por muchos autores (314, 385).

Clinicamente se deben distinguir dos tipos de nefropatías gotosas: La nefrolitiasis úrica, que es la forma más corriente, como proceso terminal de la gota. Los estudios realizados por Talbott (385, 386), H. de Montesa y colaboradores (265), Weiss y Sagaloff (410), Sokoloff (364) y otros muchos permiten distinguir, a su vez, dos tipos de lesiones anatomopatológicas: La nefropatía obstructiva urática tubular y la nefropatía

sitos de A.U. en el riñón con o sin cálculos, pielonefritis intersticial y arterioesclerosis, (399).

El segundo tipo de nefropatía gotosa sería el descrito por Ebstein, con riñones histológicamente gotosos pero que el resto del estudio histopatológico y la clínica son negativos, en cuanto a la existencia de una diatesis úrica. En los pocos casos descritos en la literatura no se analizó en vida la cuantía de la uricemia. Podrían tratarse de hiperuricémicos hiperproductores que carezcan del gen gotoso y por lo tanto incapaces de dar la reacción gotosa a pesar de la hiperuricemia.

El papel que sobrecargas artificiales de A.U. pueda tener sobre el riñón, a modo de acción nefrotóxica, ha sido puesto de manifiesto en perros por Duncan y colaboradores (100) y recientemente revisado por Seegmiller y su grupo (347).

Se han descrito en la literatura nefropatías obstructivas terminales (62, 362) y el papel de los uricosúricos y de la diálisis peritoneal, será revisado posteriormente en este mismo trabajo.

b') Gota nefropática: Autores, como Cutman (153), Wallace y Bernstein (399) Louyot (238), Talbott y Terplan (386), Bauer y Calkins (20), etc., niegan la existencia de este tipo de gota, apuntando se trata de gotas larvadas que se actualizan coincidiendo con la hiperuricemia que acompaña a la insuficiencia funcional de las enfermedades renales. Otros creen que no se trata de típicas artropatías gotosas sino de molestias articulares vagas, como se ha descrito en otras muchas enfermedades crónicas o bien de "pseudogotas" según el concepto de McCarty y colaboradores (243), como se ha descrito por Caner y colaboradores (59) en enfermos tratados con diálisis periódicas, cuyo estudio histopatológico demostró depósitos periarticulares cálcicos, sin hallar depósitos de uratos. Finalmente se han apuntado otros datos negativos en contra de su existencia, como la dificultad de probar esta entidad nosológica al existir hiperuricemias en muchas de las nefropatías y el hecho de existir hiperuricemias sin gota.

Por otra parte, autores como Sorensen (367, 368), Fishberg (117), Gardner y Nathan (144), Richet y colaboradores (315), Mignon (2595)

tre otros, confirman la existencia infrecuente pero real de este tipo de gota.

Podrían tratarse de sujetos hiperexcretadores de A.U., que presentando el gen gotoso larvado, una función compensadora renal impida la aparición del cuadro articular y solamente cuando esta función vicariante falla, se originan depósitos de A.U. o de calcio articular, que producen clínicamente la "disreacción gotosa", apareciendo años después del diagnóstico de la nefropatía. El hecho de que a muchos de estos enfermos no se les haya estudiado la cifra de uricoemia y la eliminación de A.U. - por el riñón antes de la implantación de la nefropatía, quita gran valor a todo tipo de conclusiones, aunque estudios seriados en este sentido - pueden ayudar a comprender esta singular entidad nosológica.

(B).- Estudio personal:

Presentamos 14 casos de nefropatía gotosa o gota úrica clínica con afectación renal secundaria. En la tabla XI pueden verse un resumen de nuestros resultados. Destaca el bajo filtrado glomerular (C_{cr} : 35,8 cc/min de media) con una uricoemia alta (9,05 mg/100 c.c.). El aclaramiento de uratos está muy disminuido (media: 3,91 cc/min) mientras la eliminación de A.U. en 24 horas, aun con una media inferior a la normal de la población española, está en los límites mas bajos de la normalidad (495 mgrs.). Lógicamente el cociente C_{ur}/C_{cr} estará aumentado aunque solo discretamente con respecto a la normal (valor: 11,97).

Frente a estos resultados, presentamos en la tabla XII el análisis de función renal en 4 casos de nefropatía médica con gota úrica o gota nefropática. El diagnóstico clínico aparece en la última columna y en muchos casos fué confirmado con biopsia renal o análisis histológicos en la necropsia. Destacamos que, a parte de una insuficiencia glomerular mas acusada, la uricoemia es aún mas intensa que en el grupo anterior, su C_{ur} mas bajo y sobre todo, la eliminación de A.U. en 24 horas estaba intensamente disminuida, (media: 185 mgrs.) con un cociente C_{ur}/C_{cr} sumamente elevado.

Comparando ambas tablas se aprecia que en ningún caso se encuentra cruzamientos de los dos tipos de enfermos y que la eliminación de

de gotas renales.

Desgraciadamente se trata de un corto número de pacientes que impiden generalizaciones precisas, pero de estos resultados se deduce la posibilidad de demostrar la existencia de ambos tipos de gota y de diferenciarlos entre sí. Mientras en la nefropatía gotosa, la lesión renal sería posterior a la acción tóxica de los depósitos de A.U. y a favor de esto irían los casos descritos de gota renal en niños, en los que se ha observado un aumento en la incorporación de glicocola- N^{15} en la molécula de A.U. (Rosenthal y colaboradores, 322), la gota nefropática sería independiente de la producción aumentada de A.U. y a favor de esto está el estudio realizado por Sorensen (369) en un enfermo con A.U.- C^{14} en el que no se encontró diferencias en la incorporación, pero sí una mayor eliminación extrarrenal del A.U. administrado. De este modo en este segundo tipo, la gota estaría genéticamente larvada poniéndose de manifiesto con la hiperuricemia secundaria a la lesión renal.

De hecho, nuestros resultados coinciden que otros datos de la literatura en cuanto a los resultados conseguidos en gotosos con insuficiencia renal. Así Ballabio y colaboradores (13), Richet y colaboradores (315) y Louyot (237), llaman la atención sobre la cifra alta de A.U. en sangre, la baja eliminación de A.U. en orina y la elevación del cociente Cur/Cer. La incidencia de la nefropatía en la población gotosa varía según los diversos autores y es función del ambiente de estudio. Generalmente en policlínicas se tiene oportunidad de estudiar enfermos relativamente precoces mientras al hospital ingresar casos mas terminales, hecho que ocurre con nuestra propia experiencia.

La existencia de una uricosuria, casi normal en la nefropatía gotosa y aún importante en la gota nefropática pone una vez más de manifiesto la relativa independencia entre filtración glomerular y la eliminación del A.U. (Bricker y otros (41), siendo un argumento mas a favor de la función tubular donde posiblemente la secreción de uratos mas que una reabsorción disminuida sea el factor único remanente en la lesión difusa renal. Estudios con sobrecargas de aminoácidos o A.R.N. podrían ayudar a profundizar en este problema y aclaramientos comparativos de -

T A B L A X I

Nefropatía gotosa (Gota con afectación renal)
(14 casos)

Nº	Sexo	Sor	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor x 100
1	F	2,3	46	7,0	4,8	487	10,4
3	M	8,8	8	7,4	2,3	328	28,7
4	M	2,6	45	10,2	3,9	573	8,7
9	M	2,4	45	10,3	2,5	367	5,6
10	F	2,8	36	8,6	2,4	294	6,7
12	M	2,5	44	9,4	6,5	870	14,7
16	M	4,1	21	6,7	1,1	108	5,4
17	M	2,5	35	10,2	2,9	453	8,3
19	M	3,5	23	7,5	-	-	-
23	M	2,4	46	10,2	3,8	568	8,2
28	M	2,5	48	7,6	7,5	810	15,6
33	F	3,9	24	12,9	4,4	456	18,3
47	F	- VS: 50%		10,9	2,8	440	-
242	M	2,3	45	7,8	5,9	684	13,1
Media:		3,20	35,8	9,05	3,91	495	11,97

T A B L A XII

Gota Nefropática (en el seno de una nefropatía médica)
(4 casos)

Nº	Sexo	Ser	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor x 100	Diagnóstico clínico.
2	M	9,6	6	8,2	2,9	273	48,3	Glomerulonefritis crónica terminal
15	M	12,0	2	11,8	1,9	220	95,0	Esclerosis renal
29	M	4,3	24	11,7	3,4	94	14,1	Riñón poliquístico
34	M	9,2	7	9,1	1,2	155	17,1	Glomerulonefritis crónica terminal
Media:		8,77	9,7	10,20	2,35	185	43,62	

nismos a la que vez que delimitarían los factores glomerulares y tubulares que juegan un papel importante en el manejo del A.U. por el riñón, - tanto en el sujeto sano como en el enfermo.

(C).- Conclusiones.

Se delimitan los conceptos de nefropatía gotosa y gota nefropática, presentando una revisión bibliográfica de las diversas opiniones y posturas con respecto a este problema.

Se analizan 14 casos de nefropatía gotosa y 4 de gota nefropática comparando ambos resultados en los que encontramos una clara diferenciación que permite hacer el diagnóstico diferencial de estas dos entidades clínicas con el estudio de los aclaramientos renales. Mientras - en el primer caso la eliminación de uratos está dentro de cifras normales y el cociente Cur/Ccr solo discretamente elevado (media: 11,97) en - la gota renal secundaria la eliminación de uratos está muy disminuida - con un cociente Cur/Ccr muy aumentado.

Aún cuando los datos parecen delimitar definitivamente estos procesos un mayor número de enfermos y diversas técnicas de sobrecarga purínicas y de aclaramientos comparados, podrán en el futuro ayudar a completar los patrones de eliminación renal en ambos tipos de gota con nefropatía.

Como irónicamente dijo un comentarista americano: "La gota es al hombre lo que el embarazo es a la mujer"; y así como hay pocos casos de gota femenina, igualmente se ha descrito muy raramente un embarazo masculino". En la actualidad, recientes comunicaciones, como las de Ryckewaert y colaboradores (328) y la de Fernandez del Vallado y colaboradores (113), han demostrado una incidencia mucho más alta de la descrita en los libros clásicos, siempre que se amplien los criterios de este tipo de gota, que sin duda, presenta características especiales.

Un hecho evidente es la cifra de A.U. en sangre mas baja en la población femenina que en la población masculina normal, encontrada por gran número de autores en amplias estadísticas (48, 155, 421). Sin embargo, después de la menopausia, se eleva significativamente la cifra de uriconia hasta igualarse con la encontrada en hombres de idéntica edad (299). No parece existir diferencias entre las razas estudiadas (319).

Existen diversos factores que explican la baja incidencia de la gota en la mujer, que oscila entre 2,9 / 1 (393), 4 por ciento para De Seze (80), 14,4 por ciento para Rotes Querol y Rodriguez Castro (324) y 11,26 por ciento en una reciente revisión realizada por nosotros (113).

El hecho de la aparición de la gota tras la menopausia, se ha puesto en relación con el hallazgo de una mayor eliminación de andrógenos suprarrenales en la gota (421). Sin embargo, experiencias posteriores con métodos mas exactos no han podido encontrar alteraciones en la eliminación de esteroides adrenales en la gota (54, 74, 152), ni durante el ataque agudo (224). Por otra parte, el valor que la ausencia de eliminación de dehidroepiandrosterona en los gotosos (370), deberá ser confirmado en la población gotosa en general y en la gota femenina especialmente.

La incidencia genética podría jugar un papel en la menor incidencia de la gota en la mujer, si se la interpreta como un "trait" autosomal dominante con baja penetrancia en ambos sexos, pero considerablemente de menor importancia en la mujer. Sin embargo, esta hipótesis no --

fico en la mujer, debemos dirigir nuestros estudios hacia el riñón y ver sin la mujer maneja el A.U. de un modo diferente al hombre. Este punto - de vista fué sostenido tras los estudios de Wolfson y colaboradores (415) que demostraron aclaramientos de A.U. mas alto en mujeres que en hombres. Este dato posteriormente ha caído en el olvido y no ha sido revisado por otros autores.

Nuestros estudios en mujeres normales embarazadas, como se ve en el último capítulo, confirman el papel del riñón en la prevención de - la hiperuricemia ó, lo que es lo mismo, en la hipouricemia de estas pa- cientes y los resultados obtenidos en la población femenina normal y ex- presados en la tabla III, sirven para afirmar este aserto.

(B).- Estudio personal:

Presentamos a continuación el estudio renal en 11 casos de go- ta femenina, diagnosticadas clínicamente por la historia y exploración, - clínica, radiología y respuesta terapéutica específica. Los hemos dividi- do en dos grupos: 7 casos con función renal normal y 4 casos con función renal global disminuida. 4 casos mas de gota femenina con presentados en el capítulo de gota inducida por diuréticos.

En el grupo de enfermas gotosas con función renal normal (ta- bla XIII) la cifra de A.U. en sangre fue significativamente mas baja que en gotosos del mismo grupo (6,34 frente a 7,27 de media). Aquí no se han distinguido los dos grupos anteriores de hiper y normoexcretadores, aunque conviene resaltar el hecho de que todos los casos (menos uno) eliminaban mas de 600 mg. de A.U. en 24 horas, presentando un Cur elevado si se com- para con las cifras obtenidas en el grupo femenino normal. El cociente - Cur/Ccr estuvo también aumentado.

En el grupo de gota femenina con afectación renal (tabla XIV), la hiperuricemia fue más elevada que en la nefropatía gotosa masculina - (9,85 frente a 8,88 mg. de media) mientras la excreción total de A.U. en 24 horas fue mas baja (0,291 mg/min frente a 0,368mg/min). El Cur estuvo mas disminuido que el encontrado en el grupo masculino con afectación re- nal (3,60 frente a 4,04 cc/min de media).

T A B L A XIII

Gota femenina con función renal normal
(7 casos)

Nº	Ser	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor x 100
5	1,2	99	6,3	8,7	799	8,8
8	1,2	117	6,5	6,5	608	5,6
14	1,4	99	5,3	11,4	404	13,0
24	1,3	95	5,8	9,6	795	10,1
32	1,2	111	6,3	4,4	403	4,0
44	1,6	103	5,4	10,8	844	10,5
49	0,9	124	8,8	7,0	880	5,6
Media:	1,26	106,8	6,34	8,34	705	8,23

T A B L A XIV

Gota femenina con función renal disminuida
(4 casos)

Nº	Sor	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor x 100
1	2,3	46	7,0	4,8	487	10,4
10	2,8	36	8,6	2,4	294	6,7
33	3,9	24	12,9	4,4	456	18,3
47	-	VS:50%	10,9	2,8	440	-
Media:	3,00	35,3	9,85	3,60	419	11,80

en sangre es mas baja en la mujer gotosa que en el hombre con gota urica, aunque logicamente la afectación renal puede elevarla a cifras homónimas. El Cur en la gota femenina está elevado significativamente con respecto a normales, si no existe participación renal. Aun con uricemias elevadas, la eliminación de uratos raramente desciende significativamente en la mujer gotosa, manteniendose el cociente Cur/ccr en límites normales, excepto en los casos de participación gotosa ya que en casos de nefropatía asociada importante, el Cur desciende mas que en la nefropatía gotosa masculina.

Debemos resaltar, que aún dentro de las limitaciones que exige nuestra corta experiencia, no hemos visto ningún caso de gota nefropática femenina, a pesar de la más alta incidencia de enfermedades renales en la mujer, al menos en nuestro ambiente hospitalario.

(C).- Discusión:

Los resultados realizados sobre la función renal en la gota femenina son muy pocos en la literatura mundial. Cottot y Canarelli (77), demuestran que no hay diferencias entre la eliminación de A.U. en 24 horas de 5 gotosas con respecto a 6 controles normales, sin especificar el estado de la función renal global. No obstante, la eliminación media de A.U. fue de 630 mg., cifra muy elevada, aún sin especificar si se trataba de hiperecretoras, Rotes Querol y Rodriguez Castro (324) solo aportan las cifras de uricemia, que no encuentran significativamente elevadas en sus 17 casos revisados. Ruffie y colaboradores (326), 9pacientes solo estudian la uricemia que encuentran superior a 7 mg. en la mitad de los casos, mientras 3 de ellos tenían menos de 7 mg. Ryckewaert y colaboradores (328) analizan 23 observaciones, encontrando en 9 insuficiencia renal, sin medida del Cur, aunque encuentran valores altos de A.U. en sangre en casi todo su grupo.

Descartados los factores metabólicos de diferente comportamiento en la formación del A.U. y hasta cierto punto indemostrables los genéticos, el factor renal en la manifestación de la gota femenina parece indudable. Este solo puede basarse en una alteración en la composición o concentración diferente de los mecanismos enzimáticos responsables del -

que afecta dicho transporte y que se encuentra mas elevada en la mujer que en el hombre y que disminuya en la mujer gotosa.

No se han realizado hasta la actualidad, estudios que relacionen la cifra de uricemia con respecto a los diversos estadios del ciclo ovárico. Como sabemos en la mujer, en edad fértil, la concentración de pregnandirol es de 12 a 20 mg. mientras está disminuida en la mujer menopáusica y muy aumentada en la mujer embarazada. De nuestros 15 casos de gota femenina, todas estaban en la menopausia siendo la edad media de 60,2 años. Por otra parte, nosotros hemos visto hipouricemias marcadas durante el embarazo. Si existe entre ambos datos una relación constante, estudios en el futuro aclararan este hecho y su posible significado etiológico.

Dado que el ataque agudo de gota puede disociarse de la cifra de A.U. en sangre y basados en el hecho de la aparición de la gota femenina después de los 50 años, con una mayor incidencia de la hipertensión arterial (30 por ciento en la estadística de Ruffie, -326-) y de las alteraciones en el sedimento urinario, debemos deducir que en la gota femenina el componente renal como factor de realización es muy importante. Posiblemente una función renal normal prevenga la aparición de la gota en el sexo femenino en general, a la vez que se observan mayores Cur y una mayor eliminación de uratos (por menor reabsorción o mayor secreción) estadísticamente significativa al compararla con el hombre (328). El fallo de esta función renal, como mecanismo local protector de la hiperuricemia, originaría la aparición de la sintomatología gotosa (319). Como veremos posteriormente, la alta incidencia (un 50 por ciento de nuestra estadística) de presentación femenina en la gota inducida por diuréticos, en que el factor renal es indudable, es un argumento más a favor de esta teoría.

Si comparamos en la tabla XV el Rur y el Eur en tanto por ciento, entre los resultados obtenidos en nuestra serie entre hombres y mujeres con respecto a las enfermas afectadas de gota úrica y función renal normal, vemos importantes diferencias. La reabsorción tubular neta es menor en las mujeres que en los hombres normales mientras la elimi-

dientemente de una mayor eliminación de uratos, muestran un componente renal claro como viene dado por una mayor reabsorción y por una menor eliminación tubular neta de su A.U., remedando el patrón del comportamiento renal masculino.

En los casos de gota femenina con afectación renal, se hace más manifiesto este componente tubular cuando se compara con la nefropatía gotosa masculina (tabla XV bis) ya que la reabsorción es aún mayor - mientras disminuye la eliminación tubular y su porcentaje.

Todos estos datos confirman la existencia de un claro factor renal en la etiopatogenia de la gota femenina que unido a su diferente - comportamiento en normales, hablan de un factor o factores "de protección" (probablemente hormonales) que expliquen la baja incidencia de la gota en el sexo femenino, apoyando así experiencias anteriores de Wolfson y colaboradores (425).

Los hallazgos encontrados en el perro dálmata de una falta de reabsorción para el A.U. se han realizado siempre en animales hembras, en parte debido a una mayor facilidad técnica (sondaje vesical, etc.). Si el macho dálmata se comporta diferentemente, no conocemos en la revisión bibliográfica realizada, datos de su existencia. Este punto merece una especial atención en el futuro.

Nuestros estudios apuntan indirectamente hacia una relación entre las hormonas progestógenas y la eliminación de uratos por el riñón.

Estudios realizados tras diferentes estadios del ciclo ovárico aclararan esta relación. Por otra parte, el hecho de que el tratamiento con foliculina prevenga la aparición de gota (248) y que ésta no aparezca en la enfermedad de Addison son datos igualmente indirectos que apuntan en esta dirección.

Estudios "in vitro" del metabolismo del A.U. y el papel jugado por estas hormonas podrán indicar si dicho metabolismo queda alterado y de este modo centrar a un nivel tubular el papel del riñón en la patogenia de la gota femenina.

T A B L A X V

Estudios de la reabsorción y eliminación tubular "neta" de hombres y mujeres normales, comparada con la gota femenina con función renal normal

	Hombres (10 casos)	Mujeres (11 casos)	Gota Femenina (7 casos)
Cor (cc/min)	98,3	103,0	106,8
Sur (mg.)	5,34	4,56	6,34
Fur (mg/min)	5,249	4,697	6,771
Rur (mg/min)	4,920	4,259	6,282
%	93,7	90,7	92,8
Eur (mg/min)	0,329	0,438	0,489
%	6,26	9,75	7,22

T A B L A XV (bis)

Comparación entre gota masculina y femenina en fase renal

	Hombres (9 casos)	Mujeres (4 casos)
Cor (cc/min)	37,4	35,3
Sur (mg)	8,88	9,85
Fur (mg/min)	3,321	3,477
Rur (mg/min)	2,953	3,186
%	88,9	91,6
Eur (mg/min)	0,369	0,291
%	11,08	8,36

versos factores responsables.

Se presentan 11 casos de gota femenina divididos en gota con función renal (7 casos) y gota con función renal alterada (4 casos). Tras analizar las diferencias entre ambos grupos, se hace un análisis de la re absorción y eliminación tubular neta de A.U. en hombre y mujeres normales y en gotosas demostrándose una diferente comportamiento tubular.

De estos datos y de otros basados en la experimentación y en la clínica humana se deduce que el riñón de la mujer maneja el A.U. dife rentemente del hombre y que éste es uno de los factores mas importantes en la baja incidencia de la gota úrica en la población femenina.

Los factores responsables de estos hechos, descartados aquellos derivados de un metabolismo úrico alterado y del condicionamiento genético, son difícilmente deducibles de este trabajo, pero un estudio - más escrupuloso del manejo del A.U. en diferentes situaciones hormonales, fisiológicas y patológicas de la mujer (sobre todo en relación con el oi clo ovárico), ayudaran a encontrar este diferente comportamiento que po siblemente esté a un nivel enzimático tubular o en una sustancia que im pida los procesos bioquímicos normales que juegan parte en su transporte tubular.

Desde el descubrimiento de los diuréticos se comenzaron a ver reacciones adversas, aparte de la deplección potásica y la alcalosis, que a veces ha obligado al clínico a la supresión de la droga (114).

Los derivados tiazídicos presentan efectos colaterales variados (258) que abarcan desde dermatitis alérgicas hasta trombocitopenia - (320) pero ha sido la hiperuricemia uno de los datos más constante con su administración. La causa de esta hiperuricemia ha sido revisada anteriormente en esta misma tesis.

Del estudio bibliográfico parece que el primer ataque de gota inducido por diuréticos descrito en la literatura se debe a Oren (283). En 1.962 Bryant y colaboradores (46) describen 7 casos personales añadiendo 10 previos de la literatura Warshaw (404), Aronoff (6,7), Healey y colaboradores (169), Freeman y Duncan (126) y Oren (283). Que unidos a los 7 descritos posteriormente Lane (209), Schwab y colaboradores (339), Serrero y Simon (353), Wyngaarden (420), Martin (252) y Sorensen (367) hacen un total de 24 hasta la actualidad.

Del análisis detenido de estos enfermos llama la atención clínicamente diversas facetas: Una de ellas es el carácter atípico de presentación ya que la podagra no es siempre el dato de diagnóstico, lo que ha hecho que Martin llame a estos casos "gota menor". Otra de la alta frecuencia en mujeres (25 por ciento en la estadística de Bryant) lo que contrasta con la baja incidencia de la gota femenina en general. La obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial suelen asociarse a este proceso lo que ha hecho hablar de un "terreno". Si entendemos el gen gotoso como una reactividad especial del tejido conjuntivo, preferentemente articular, frente a la hiperuricemia es muy posible pensar que casos que durante mucho tiempo son homocigotes asintomáticos, la hiperuricemia ocasionada por los diuréticos sea un factor de realización a esta predisposición, aún en ausencia de historia familiar o personal de gota. (En nuestros casos, la historia familiar fué positiva solamente en un caso y la personal negativa en todos menos el caso Nº 31). Indudablemente el riñón juega aquí un papel importante y posiblemente la acción protectora -

Los estudios con A.U. etiquetado en un enfermo gotoso inducido por diuréticos no han permitido a Sorensen (367) hallar una anomalía en el metabolismo del A.U. por lo que el factor renal en este tipo de gota parece indudable. La acción de los diuréticos sobre el tubo renal (Dreifus y colaboradores 94) obliga a situar una relación causa-efecto sobre la aparición de la gota en estos pacientes.

La acción de las tiazidas en el metabolismo del A.U., aunque una sugerente teoría, no podría explicar la disminución en el Cur y en la eliminación de A.U. por el riñón, hecho que se ve en todos los casos publicados. Unicamente a través de una inhibición enzimática en el metabolismo del A.U. podría explicarse la menor producción de uratos pero no la hiperuricemia. Estudios con tiazidas marcadas isotópicamente y la incorporación cuantitativa del isótopo en la molécula del A.U. sería el único camino lógico y científico de poder solucionar estas incógnitas. Smilo y colaboradores (359) han asociado al tratamiento con diuréticos, dosis altas de uricosúricos con objeto de corregir la hiperuricemia. Este ataque al problema y la administración de inhibidores del metabolismo del A.U. (tipo inhibidores de la xantina oxidasa, 31, 201, 422) podrían ayudar a definir la participación renal. Mucho más frecuentemente que la gota inducida por diuréticos, en personas hasta entonces asintomáticas, es la provocación de ataques articulares agudos en gotosos previamente diagnosticados que, por la presentación de un proceso cardio-vascular o renal, están siendo sometidos a este tipo de terapéutica. Si, aparte de su acción hiperuricemiante, estas drogas actúan "per se" sobre el ataque agudo a través de cambios de reacción en el tejido articular no se ha demostrado, aunque podría servir como "test de provocación" en gotosos tarados genéticamente pero clínicamente asintomáticos.

(2).- Estudio personal:

Presentamos 8 casos de gota inducida por diuréticos habiendo practicado en todos determinación de A.U. en sangre y un estudio de su función renal y en 5 casos de Cur y determinación de la eliminación de A.U. en 24 horas.

T A B L A XVIII

Gota inducida por diuréticos
(8 casos)

Nº	Sexo	Ser	Cer	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cer x 100
2	H	7,6	10	8,2	2,9	273	29,0
7	H	1,6	65	7,3	3,7	371	5,6
31	H	4,4	21	8,6	1,5	185	7,1
39	F	2,9	44	8,9	2,7	345	6,1
51	F	-	VS:61%	5,6 (')	-	-	-
52	F	-	VS:86%	8,0	-	-	-
55	F	0,9	127	6,8	4,5	338	3,5
56	H	1,6	87	7,0	-	-	-

(') Realizado por el mét. de Brown.

La hiperuricemia es uno de los datos mas objetivos. Igualmente, excepto en una de las pacientes (caso 55) (en que se hizo la determinación 1 día después de retirar la terapeutica tiazídica, pero aún con crisis aguda de gota), el Cur estaba disminuido. La eliminación de A.U. en 24 horas estaba en los límites más bajos de nuestra estadística lo que confirma los hallazgos de otros autores. Esto explica el bajo cociente Cur/Cer. Apesar de que el grado de insuficiencia renal global fué intenso en la mitad de los casos.

Como se ve en la incidencia del sexo tenemos igual número de hombres que de mujeres lo que favorece lo antes dicho sobre la gota femenina, esto es, que hace falta un factor renal alterado para que aparezca la gota en el sexo femenino.

De estos estudios, aparte del factor renal evidente, no podemos sacar conclusiones patogónicas, pero obliga a profundizar en este problema los hallazgos obtenidos.

Quizás la provocación de hiperuricemia artificiales por este medio y un estudio más minucioso de los diversos componentes renales, ayuden a explicar este tipo singular de gota, así como la etiología de la gota en general.

(3).- Conclusiones:

Tras una introducción histórica al problema, se analizan 8 casos personales de gota inducida por diuréticos llamando la atención sobre la alta incidencia en mujeres y la ausencia de antecedentes personales o familiares de diatesis úrica.

Del estudio de 5 casos mediante aclaramientos comparados se deduce un claro componente renal caracterizado por bajo aclaramiento de A.U. y una baja eliminación en orina de 24 horas.

Se proponen diversos métodos de estudio para profundizar en este problema que ayudarían a reforzar la etiología de la gota femenina y la diatesis úrica en general.

(1).- Planteamiento:

a).- Factores que favorecen la formación de cálculos: La llamada teoría litogena (Jiménez Díaz, 191) asigna cuatro factores en la producción de la litiasis: El "catarro litógeno" en que la infección puede jugar un papel indudable, la concentración de las sustancias minerales disueltas en la orina, la estabilidad fisicoquímica de las mismas y el — "núcleo orgánico" o matriz coloide (MacLagan y Anderson, 246). Recientemente Cifuentes (70) ha revisado algunos de estos factores mientras el componente anormal de la matriz ha sido detectado inmunologicamente por Boyce y colaboradores (39, 40, 371), quienes no creen dependa del valor uromucoide en orina sino de una sustancia que se encuentra en orina y tejido renal de litíasicos pero que no se halla presente en sujetos sanos.

b).- Litiasis úrica pura:

En la formación de la litiasis úrica se han demostrado estos factores (Forbes y Dempsey, 121). Y así, por ejemplo, una alimentación rica en purinas (Cifuentes, 70) produciría una mayor concentración de A. U. en orina.

Sin embargo este tipo de litiasis tiene factores litogénicos específicos. El pH urinario juega un gran papel en la concentración y precipitación del A.U. Henneman y colaboradores (173) han demostrado una mayor eliminación de amoníaco, les ha hecho preconizar la teoría de que la litiasis úrica es secundaria a una alteración enzimática tubular.

La solubilidad del A.U. dependiendo de su pH ha sido estudiada por gran número de autores (Seegmiller y colaboradores, 347).

De Vries y colaboradores (10, 83), analizando la gran frecuencia de litiasis úrica en Israel (del 1,2 al 2,4 por ciento de la población) lo atribuye al clima caluroso y a una subsecuente deshidratación. Estudiando "in vitro" la orina de estos enfermos por dialisis demuestran que tienen una solubilidad del A.U. normal y una capacidad normal para formar orina supersaturada. El defecto consistiría en que estos enfermos no pueden mantener este estado "supersaturado" sin producir una cristalización del A.U. urinario (124).

factores más decisivos en la formación de litiasis úrica. Apoya así la tesis de Fenond (114) quien cita el aumento de ácido oxálico en sangre durante el ataque agudo de gota explicándolo a través de una alteración metabólica que desviaría hacia este metabolito el ácido fórmico que debería ir a formar parte del A.U.

La cristaluria de uratos, revisada en nuestra patria por Cifuentes y Canos (60, 69) sólo sería un reflejo en ciertos casos de esta predisposición cuando a la vez existen condiciones especiales que favorecen el depósito de cristales de A.U. en orina; tales como pH urinario, micción reciente, etc. Para Atsmon (10) su aparición sería sintomática de la formación de cálculos mientras otros muchos autores no le dan valor significativo (239).

La incidencia de litiasis úrica en la población afecta de calculosis renal es relativamente baja. Así, entre 2.800 litiasis solo el 6% de los cálculos analizados era de A.U. puro (121). Sin embargo, para otros autores (10) esta asociación varía ampliamente entre el 36 y el 100 % (con media del 43%) según los autores revisados; mientras que los cálculos mixtos de A.U. se encontraron entre el 19 y el 63 % (con media del 57 %).

Generalmente se ha creído que la litiasis úrica iba unida a una cifra alta de A.U. en plasma. Por ejemplo, Talbott (382) encuentra hiperuricemias en el 22% de los casos estudiados, favoreciendo este porcentaje los estudios de Wyngaarden (418) y Boyce (40).

La litiasis úrica ~~parece~~ parece más frecuentemente en las hiperuricemias secundarias, citando Herril (255) su aparición en leucémicos. También se ha descrito en la enfermedad glicogénica hepática (42).

Pero la mayoría de los casos, la litiasis úrica pura (esto es sin manifestaciones articulares) oursa con cifras normales de A.U.. 4 la vez existen casos de presentación familiar, como los descritos por De Vries y colaboradores (82) en la raza judía, en que ninguno de los miembros estudiados presentó hiperuricemia ni síntomas articulares de gota aunque algunos mostraban hiperoxcreción de A.U. por la orina.

Presentamos en la tabla XVI, 7 enfermos con litiasis renal úrica pura diagnosticados por la historia clínica, estudio radiográfico y análisis químico del cálculo, obtenido espontáneamente o tras intervención urológica. Hemos colocado algunos datos clínicos accesorios — que ayudan a definir el problema, tales como antecedentes familiares — de litiasis, sexo, edad y el pH urinario.

Del análisis de los resultados se deduce que, mientras la cifra de A.U. en sangre estaba en límites normales (excepto en dos casos en que estaba discretamente elevada), el Cur y la eliminación de uratos estaban disminuidos coincidiendo con Atsmon (10) y con Lagrue y Safar (206). El cociente Cur/Cor estaba elevado, como resultados de la baja función renal global. El valor de estos resultados no puede deducirse de tan pequeño número de casos, ya que muchos de ellos eran pacientes hospitalizados por la repercusión funcional renal de su litiasis. Un estudio sistematizado en pacientes con función renal normal hubiese sido lo ideal para poder deducir conceptos patogenéticos.

Los antecedentes familiares de litiasis fueron positivos en dos de nuestros pacientes mientras predominaba el sexo femenino en su presentación. Hecho que no coincide con la experiencia de Cifuentes y Canoa (69) quienes entre 37 casos de cristaluria o litiasis úrica, solo encuentran un 29,8% de incidencia en mujeres. Estadísticas más amplias, como la de Atsmon, creen que esta incidencia con respecto al sexo sería en la proporción 1:1.

El pH de la orina era ácido en todos los casos, excepto en el caso 22 en que existía un marcado grado de insuficiencia renal. Esta acidez confirma lo ya dicho sobre el papel favorecedor de la litogénesis.

o).— Litiasis úrica y gota articular:

Lo más frecuente es encontrar la litiasis úrica asociada a la gota. Para Gutman (164) la incidencia de la litiasis en la población gotosa es mil veces mayor que en la población general. Esta complicación afecta del 12 al 40% de los enfermos gotosos, según las estadísticas Gotet y Canarelli (77), Talbott (382), Serre y Simon (353) y Barceló y —

T A B L A XVI

Litiasis renal úrica pura
(7 casos)

Nº	Edad	Sexo	Anteced. familiar.	Orina pH	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor x 100
13	39	M	+	Ac.	61	5,1	4,4	301	7,2
18	56	F	-	Ac.	64	4,6	7,1	498	11,0
22	50	F	-	Al.	13	6,1	4,3	383	33,0
36	59	F	+	Ac.	50	5,0	5,5	396	11,0
37	59	M	-	Ac.	47	3,1	7,2	338	15,3
41	63	F	-	Ac.	79	2,4	4,5	151	5,7
240	62	M	-	Ac.	113	6,1	5,9	520	5,2
Media:					61,0	4,63	5,56	369	12,63

casos (9). Esta aparición es más frecuente durante el tratamiento urico-súrico.

En ciertos casos, la litiasis úrica puede aparecer años antes que los síntomas gotosos articulares mientras otras veces, las más frecuentes, la litiasis es posterior al diagnóstico de gota. Así el caso descrito por Becker y Vandeman (86) de un niño que presentó cristaluria renal a los 6 años, fué operado de litiasis a los 10 años y a los 13 presentó el primer ataque de gota. El papel jugado por la hiperuricoemia indiagnosticada y la independencia del factor genético gotoso, obliga a hacer en esta asociación los mismos comentarios que en la nefropatía gotosa.

En la gota secundaria a procesos hematológicos, la litiasis úrica llega a tener una incidencia más alta (Gutman, 164). Este aspecto queda confirmado por Gordner y Nathan (144) y por Wallace y Bernstein (399).

Sin embargo la composición de los cálculos en la leucemia - suelen ser de A.U. puro mientras en la gota aparece más frecuentemente amorfa (182). Esto favorecería el punto de vista de ciertos autores (347) de que ambas litiasis tienen una base etiológica diferente.

Estudio personal:

Litiasis asociada a gota la hemos encontrado en 9 enfermos y los estudios realizados aparecen en la tabla XVII. Hemos añadido los antecedentes familiares de litiasis y de gota para estudiar mejor su incidencia.

Aquí llama la atención la hiperuricoemia tan marcada ($\pm 8,14$ mg. de media) con un bajo Cur y una elevación en la eliminación de uratos en 24 horas. El cociente Cur/Cer está en los límites altos de la normalidad. El valor de un Cur bajo con una gran eliminación de A.U. sería expresivo de una secreción de A.U. importante y este factor tubular podría tener gran importancia en la producción de A.U. si a la vez se añadiese un pH óptimo para su depósito y cristalización subsecuente. El tratamiento con alcalinizantes jugaría aquí un papel preventivo muy importante (Cottet y Canarelli (77)).

T A B L A XVII

Litiasis renal úrica con gota articular
(9 casos)

Nº	Sexo	Ant. lit.	Ant. art.	Orina pH	Cer	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cer x 100
1	F	-	-	Ac	46	7,0	4,3	487	10,4
19	M	?	+	Al	23	7,5	-	-	-
25	M	-	-	Ac	98	10,9	6,1	985	6,2
27	M	+	+	Ac	97	7,5	5,3	630	6,0
28	M	-	-	Al	48	7,6	7,5	810	15,6
33	F	-	?	Ac	24	12,9	4,4	810	18,3
48	M	-	-	Ac	103	6,0	7,2	510	7,0
167	M	-	+	Ac	95	6,1	5,9	517	6,2
242	M	+	-	Ac	45	7,8	5,9	684	13,1
Media:					64,3	8,14	5,95	679	10,35

La incidencia de litiasis en el total de gotosos estudiados por nosotros es del 15,5 por ciento y del 13,3 en la gota femenina. Para Rickewaert y colaboradores (328) esta última incidencia sería sensiblemente inferior.

Los antecedentes de litiasis son positivos en dos enfermos y en tres los antecedentes de gota. Aunque se trata de pocos casos, favorecería la opinión de que se trata de la incidencia de un gen litógeno y - otro gotoso cuya asociación unida a la alta eliminación de uratos favorecería la presencia de cálculos.

El pH urinario es ácido en todos los casos menos en dos, ambos con marcada insuficiencia renal global. Es difícil deducir si ésta es la causa o la consecuencia de la litiasis (10, 375). La importancia de la infección pielonefrítica como causa de la litiasis (10) así como el papel de la litiasis en el mantenimiento de la infección urinaria añaden complejidad a la pluralidad de los factores patogénicos de esta enfermedad.

d).- Conclusiones.

Se analizan los factores litogénicos más frecuentes así como las causas o predisponentes de la litiasis úrica, llamando la atención - sobre la incidencia de litiasis con y sin hiperuricemia y su relación con la gota.

Se presentan 7 casos de litiasis úrica pura (sin participación articular) demostrándose el descenso de todos los parámetros de función renal y la concentración normal de A.U. en sangre. Llama la atención la acidez urinaria y la presentación familiar en 2 de los casos estudiados. Es muy llamativa la incidencia de litiasis renal pura en mujeres.

Se analizan 9 casos de gota con litiasis demostrándose la alta cifra de A.U. en sangre y el aumento en la eliminación de A.U. por la orina así como la acidez de la misma. Los antecedentes de gota articular y de litiasis son positivos en algunos de ellos. La presentación masculina es más frecuente en general pero la proporción cualitativa es sinónima a la encontrada en mujeres. En muchos de los casos destaca un grado marcado de insuficiencia renal global.

1).- Epidemiología de la gota:

La gota ha sido reconocida como una enfermedad hereditaria desde los albores de la medicina y así fué descrita por Galeno, Hipócrates y otros (248). La incidencia de la gota en la población general es menor del 0,3 por ciento mientras la incidencia familiar en la población gotosa oscila entre el 6 y el 81 por ciento según los diversos autores (196, 347, 361, 419). Por ejemplo, para De Seze y colaboradores (80), entre 100 gotosos estudiados treinta y siete tenían herencia positiva y de estos 22 correspondían a la línea paterna mientras en 4 casos existían antecedentes de nefrolitiasis. Bröchner-Mortensen (49) entre 261 familiares de 32 gotosos, encuentra 16 con gota clínica y 20 con litiasis úrica. Sin embargo, otros como Navarranne y colaboradores (277) y Keligren (197) no hallan historia familiar significativamente positiva.

Existen en esta enfermedad otras peculiaridades, tales como el hecho de que el 95 por ciento sean hombres y que la aparición de la gota se realice en edades avanzadas (20). De manera que los casos de aparición precoz en la juventud o infancia suelen cursar de un modo más grave con grandes lesiones destructivas, tofos y afectación renal que conduce a la muerte (322).

2).- Gota e hiperuricemia:

Sin embargo, la incidencia de hiperuricemia en familiares de gotosos es más alta que en la población general (20, 347). Así Talbott (381, 381) encuentra en familiares "libres de gota" que la cifra de A.U. en sangre varía de la media normal a la media hiperuricémica gotosa. Tiene un caso que a los 10 años tenía 3,4 mg. y a los 15 años 6,0 mg. Igua- les resultados encuentran Hange y Harvald (166) y Bakic y colaboradores (303). Estos resultados confirman a su vez los estudios realizados con aminoácidos etiquetados que muestran una anomalía en la distribución intramolecular de A.U. en familiares de gotosos, independiente de la aparición de signos articulares (162).

Así como las hiperuricemias por hiperproducción podrían explicarse por la teoría genética, algunos autores como Wygaarden (421),

por una mayor reabsorción y una eliminación tubular disminuida. De este modo la incidencia del gen gotoso podría ir unido a una "alteración tubular heredable" produciendo hiperuricemias por hipoeeliminación.

Aunque la hiperuricemia sea alta, solo una fracción de éstos datos llega a un estado de enfermedad gotosa. Sin embargo, no existen explicaciones plausibles de porqué y cómo estado "carrier" hiperuricémico, se transforma en la enfermedad clínica. Esto viene a confirmar una vez más la relativa independencia de ambos procesos: gota e hiperuricemia y la posibilidad de ciertos "factores de activación" para hacer florecer la gota latente (238). ¿Jugaría aquí algún papel el riñón para provenir esta aparición?. Sobre este punto volveremos en el epílogo de esta tesis.

3).- Epidemiología de la hiperuricemia:

La hiperuricemia en ausencia de enfermedad renal o de enfermedades hematológicas es, para algunos autores, uno de los signos cardinales de los sujetos "tarados para la gota". No obstante, esta hiperuricemia puede ser el único signo durante la vida, sin llegar a desarrollar la gota clínica. Y recientes estadísticas sugieren que la hiperuricemia es cinco o diez veces más común que la gota clínica (278,418).

Como sabemos, tras los estudios de Smyth (361), Stecher y colaboradores (372, 373) y otros muchos, se han lanzado dos tipos de hipótesis genéticas para explicar la hiperuricemia:

a).- Que es la manifestación de un "trait" controlado predominantemente por un solo gen, de baja penetrancia en ambos sexos, pero considerablemente más baja en mujeres.

b).- Que el A.U. está dependiendo de la combinación de efectos pequeños de muchos genes; o sea, que se trataría de un efecto polimórfico (166, 347).

Las curvas de distribución de la uricemia en poblaciones estudiadas por diversos autores muestran un pico de máxima intensidad alrededor de 4,8 mg. que correspondería a la población normal y un segundo pico alrededor del valor 8,5 mg. que correspondería a la población gotosa.

Existe por otra parte, la hiperuricemia familiar (97), total^{mente} separada de la gota, y como demuestran Popert y Hewitt (299), la - incidencia de gota clínica en estas familias es totalmente superponible a la incidencia en la población normal.

Pero más frecuentemente, la incidencia hiperuricémica está controlada por factores ambientales que para algunos (197) son los más importantes.

Se ha tratado de encontrar diferencias según las razas. Así Decker y colaboradores (85) han hallado diferencias entre la raza blanca y los indígenas filipinos. También se ha encontrado una mayor incidencia en los Maoris (Lemane y colaboradores, 226) pero extensos estudios de Turner y colaboradores (393) no han podido definir tales diferencias. Durante muchos tiempo se citó una menor incidencia de hiperuricemia y de gota en la raza negra pero Rodman y Golome (319), al describir 7 casos - de gota femenina en negros, llaman aa atención sobre la presentación in^{discriminada} de sexo y raza.

El sexo con relación a la hiperuricemia ya ha sido comentado en otro lugar y las diferencias encontradas en la cifra de A.U. son aplicables igualmente a la incidencia de la gota.

El nivel intelectual y el género de vida son factores clásicos en la hiperuricemia y son legendarias las alusiones de la literatura mundial a este problema. Sin embargo, estudios de Popert y Hewitt (299) realizados en áreas rurales y urbanas; y los de Cobb y colaboradores (73) en diversas clases sociales. Y por otra parte, los hallazgos - de Stetten y Heaon (374) midiendo la relación entre nivel de inteligencia y tasa de A.U. en plasma, no han podido hallar diferencias significativas. Tampoco el "stress" ha demostrado influencia sobre la uricemia (Dreyfus y Czazkes, 93).

La dieta puede ser quizás el factor más característico, aun^{que} en ningún modo significativo.

Por otra parte, se ha visto una relación entre la uricemia y diversos elementos que forman parte del plasma: triglicerinos (111),

Smyth (406), que en toda curva de distribución de la uricemia, el 32 por ciento cae fuera de la medida normal. Esto habla de la dificultad de definir a un hiperuricémico por una sola determinación así como la conveniencia de situar cualquier resultado dentro de las curvas de distribución de cada país, grupo étnico, etc. Además y como ya vimos en el capítulo de Métodos, la determinación de A.U. encierra tales variables que hace aún más dudosamente significativo, cualquier resultado aislado.

B).- Estudio personal:

Entre los 58 gotosos más recientes de nuestra estadística hemos podido estudiar mediante aclaramientos comparados, la función renal a 8 familiares. Los resultados aparecen en la tabla XIX.

En tres de ellos (casos 163, 168, 169) encontramos cifras altas de A.U. en sangre mientras ninguno tenía signos clínicos de gota. La media de los resultados de los diversos parámetros de la función renal son superponibles a los encontrados en la población normal.

Por otra parte, el interrogatorio intencionado (con objeto de poder obtener una información populogenética) sobre estos 58 casos de gota, han demostrado la existencia de gota familiar positiva en 13 casos y dudosa en 6 casos. Lo que hace un porcentaje de 22,4 de historias positivas y un 10,4 de historias dudosas con un 67,2 por ciento de historias negativas familiar. Esta historia fué positiva en el 21 por ciento de los varones y en el 13,3 por ciento de las gotas femeninas estudiadas.

Esta pequeña estadística no permite sacar conclusiones concretas, pero estudios más amplios (analizando el metabolismo hiper o normoprodutor y el tipo de eliminación renal del A.U.) permitirán en un futuro dar luz a estos problemas.

C).- Conclusiones.

Se revisa la epidemiología de la gota y de la hiperuricemia en relación con la presentación familiar y las diversas causas que pueden influir sobre ambos procesos.

Se analizan 8 casos de familiares de gotosos donde los resultados de aclaramiento renal obtenidos son superponibles a los vistos en

T A B L A X I X

Familiares de gotosos
(8 casos)

Nº	Sexo	Edad	Relación	Ser	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor x 100
162	M	31	Hijo	1,0	114	3,1	8,4	374	7,4
163	M	40	Hijo	1,3	93	6,2	5,9	492	6,3
164	M	32	Hijo	1,3	106	3,9	7,2	692	6,7
165	F	57	Hermana	1,6	99	5,1	7,3	534	7,4
166	F	28	Sobrina	1,3	97	4,2	8,2	494	8,5
168	M	43	Hermano	1,5	-	5,9	-	-	-
169	F	48	Hermana	1,2	91	6,8	6,8	376	7,5
170	F	47	Hermana	1,2	88	3,8	3,8	337	4,3
Media:				1,29	98,3	5,44	6,80	513	6,87

de ácido en sangre, sin signos clínicos positivos.

De aquí deducimos la relativa independencia de ambas incidencias; gota e hiperuricemia, las cuales pueden estar genéticamente controladas; así como el papel que el riñón puede jugar en dicha asociación.

-----oOo-----

III.- B.- (7).-(a).- Sobrecarga con precursores.

(A).- Planteamiento:

Los enfermos con gota primaria que eliminan habitualmente cantidades exoesivas de A.U. por la orina tomando una dieta basal pobre en purinas (la llamada gota hiperproductora) usualmente incorporan glicocola etiquetada con N-15 (un precursor del A.U.) en cantidades más elevadas que los sujetos normales (23, 35, 156). Lo mismo sucede al dar una sal amoniacaal etiquetada con N-15, ya que se convierte en glutamina, la cual proporciona nitrógeno que contribuye a la posición N-3 y N-9 en la molécula de A.U.

En general, como demostraron Gutman y colaboradores (162), la incorporación en la molécula del A.U. de la sal amoniacaal-N-15 en los gotosos hiperexcretadores fué en líneas generales igual a lo que sucedía con la glicocola-N-15 aunque se apreciaron algunas diferencias. Por ejemplo, el exceso en átomos por ciento de A.U. N-15 excretado por la orina fué más alto en el enfermo N°185 de nuestra serie que en el N° 187 tras la administración de amoniaco-N-15. Sin embargo, tras la administración de glicocola-N-15, sucedió lo contrario; esto es, la concentración de N-15 en el A.U. eliminado (en átomos por ciento) fué más alta en el N° 187 que en el 185.

Estas diferencias en el enriquecimiento de la molécula de A.U. entre ambos pacientes se hizo aún más llamativa al estudiar la distribución intramolecular del N-15, tras la degradación química del A.U. etiquetado. Después de la administración de amoniaco-N-15 el enfermo 185 presentaba la mayor parte de su nitrógeno etiquetado en posición N-1,3,9 mientras en el enfermo 187 el exceso en átomos de N-15 apareció en la posición N-7. Cuando se dió glicocola este mismo enfermo volvió a presentar un enriquecimiento más marcado del isótopo en posición N-7, responsable de su mayor cantidad total de A.U.-N-15. Así, el patrón de utilización de las sobrecargas de nitrógeno a partir de estas dos fuentes fué diferente en ambos gotosos. La sobreincorporación de N-15 en la molécula del A.U. en el enfermo 187 se realizó a través de su enriquecimiento en

tir del enriquecimiento en posición N-1,3,9 (tras administrar amoniaco-N-15) y en menor grado de lo esperado en posición N-7 tras dar glicocola N-15. De esto deducían Gutman y colaboradores que mediante el estudio de un solo precursor etiquetado era erróneo tratar de determinar la capacidad de incorporación del nitrógeno en la molécula de A.U. en los sujetos gotosos, debiendo hacerse un estudio de distribución intramolecular para obtener lógicos resultados.

El hallazgo de estas diferencias sutiles exigen material y - medios muy costosos y no se puede hacer más que en un número muy limitado de sujetos ya que el análisis de los resultados, medidos con el espectrómetro de masas, es sumamente engorroso (35).

Trabajando primeramente en el laboratorio de Gutman y posteriormente en Madrid, hemos tratado de simplificar este método realizando una exploración más sencilla que permite valorar las posibilidades sugeridas por este trabajo. (Parte de estos resultados han sido ya publicados) (187).

B).- Estudio personal.

Hemos aplicado un método descrito por Lewis y Doisy (227, 228) quienes demostraron que tras la administración de ciertos aminoácidos aparecía en la orina del sujeto normal una eliminación elevada de A. U. durante varias horas. Estos aminoácidos eran glutamina, ácido aspártico, glicocola, asparagina y alanina. Sus hallazgos fueron interpretados como demostrativos del origen endógeno de la producción de A.U., al comportarse como precursores que proporcionan nitrógeno. Desgraciadamente estas conclusiones cayeron en el olvido al sugerirse en experimentos posteriores que el efecto de la glicocola se debía a una acción uricosúrica (129, 417). Sin embargo, y tras las investigaciones con isótopos, está ahora totalmente demostrado que la glicocola, la glutamina y el ácido aspártico son precursores "par se" de la biosíntesis purínica, - siendo el resto precursores indirectos al sufrir procesos bioquímicos de transformación en los aminoácidos descritos.

trabajo. En ayunas y tras una sobrecarga acuosa para mantener un flujo urinario superior a 1,5 cc/min. se dió glicocola (100 mg./Kg de peso) y en algunos casos se administró serina y ácido aspártico (en equivalentes átomos de nitrógeno: 140 mg/Kg. y 175 mg/Kg respectivamente). Se tomaron muestras de sangre basales y a las cinco horas de la administración del aminoácido y a la vez se recogieron orinas por micción espontánea en periodos comprendidos entre 30 y 60 minutos durante 5 horas. En ambas muestras se determinó A.U. y además en la orina, creatinina, amoniaco y urea. No encontramos cambios en el A.U. plasmático.

La eliminación de A.U. en los cinco sujetos normales muestra un máximo de dos horas después de la ingesta bajando dicha concentración a las tres horas siguientes. En la tabla XX se expresa el exceso total de A.U. eliminado comparado con los resultados conseguidos en los 11 sujetos gotosos.

Se puede ver, por ejemplo, que el enfermo 187 elimina 88 mg. y uno de sus hijos (caso nº 186) elimina 90 mg., valor que excede en mucho la excreción normal más alta. Otro hijo del enfermo 187 (caso nº 184) que presentaba solamente ligera hiperuricemia sin signos articulares y el enfermo 185 eliminaron 50 y 35 mgrs. respectivamente, sugestivo de una menor, pero aún exagerada respuesta. Dos gotosos hiperexcretadores (los números 188 y 189) tuvieron valores de 75 y 70 mg. de A.U.

Ya que uno de los caminos metabólicos de la serina es su conservación a glicocola, estudiamos el efecto de este aminoácido. Los resultados aparecen en la segunda columna. Los enfermos 187 y 186 que tenían una respuesta hiperexcretora a la glicocola, también mostraron idéntica respuesta tras la administración de serina (65 y 76 mg. respectivamente frente a 39 mg. como valor normal más alto).

Como ácido aspártico proporciona el nitrógeno en posición N-1 a la molécula del A.U. se repitió la administración con este aminoácido. Se puede apreciar en la última columna que todos los sujetos gotosos sobrepasaron en su eliminación de A.U. a los sujetos controles, pero aquí los resultados fueron diferentes. Los enfermos 186 y 187 eliminan más A.U. que los normales pero el enfermo 185 que había presentado con

T A B L A XX

Exceso de ácido úrico eliminado en 5 horas por orina tras sobrecarga con

Glicocoola

Serina

Acido aspártico

Nº	A.U.	NH ₃	<u>Acido úrico</u> NH ₃	A.U.	A.U.	NH ₃	<u>Acido úrico</u> NH ₃
(5 normales)							
177	24	32	,75	-	43	64	,67
178	41	67	,61	-	38	50	,76
179	31	16	1,93	19	59	46	1,28
180	30	51	,58	39	19	37	,51
181	14	-	-	-	-	-	-
(11 gotosos)							
182	40	16	2,50	-	15	48	,31
183	16	16	1,00	-	35	68	,51
184	50	22	2,27	-	57	46	1,23
185	35	17	2,05	-	52	21	2,47
186	90	0	-	65	60	21	2,85
187	88	30	2,93	76	47	11	4,27
188	75	21	3,57	-	148	33	4,48
189	70	16	4,37	-	84	18	4,66
190	32	19	1,68	-	-	-	-
3	22	-	-	-	-	-	-
9	72	-	-	-	-	-	-

sentaba diferencias significativas. Otros gotosos mostraron una eliminación dentro de límites normales, lo que permite excluirlos como hiperexcretadores (casos, 3, 183, 190).

El cociente $A.U./NH_3$ fué más elevado en gotosos que en normales, variando igualmente con respecto al aminoácido administrado. Este dato ha sugerido a Gutman y Yu (163) a pensar en un trastorno en el metabolismo de la glutemina como base desenzimática de la gota primaria.

C).- Comentarios.

La influencia en una dieta rica en proteínas sobre la producción de A.U. es un hecho reconocido. Esta influencia debe ser puesta en relación con los aminoácidos que forman dichas proteínas. Puede deducirse de estos estudios que, a pesar de la interconvertibilidad del nitrógeno aminoácido por transaminación, etc. los hiperproductores gotosos exageran la producción de A.U. tras la administración de ciertos aminoácidos, específicos para cada paciente o grupo de pacientes. El futuro de estas investigaciones está en precisar que aminoácido es el responsable de la hiperproducción en cada caso y aunque este método de sobrecarga es en cierto modo inespecífico, al no existir etiquetamiento isotópico que muestre objetivamente la incorporación intramolecular del nitrógeno suministrado, creemos que es de valor en poder diferenciar a los normales de los hiperexcretadores a la que vez que indirectamente ayuda a comprender la base metabólica que forma el trastorno específico en un número de gotosos. Si la alteración de la eliminación de NH_3 explica en todos los casos, como propone Gutman y Yu, la base congénita y específica de la etiopatogenia de la gota, es algo que en estos estudios podrán demostrar en un lote más numeroso de pacientes. A la vez, la existencia de la hiperuricemia por hiperproducción, como base genética, podría hacerse patente de este modo. Aunque ciertos datos ya considerados abogan por esta teoría, no existe suficiente número de casos (estudiados con isótopos etiquetados) que la puedan confirmar plenamente.

También se podría demostrar si la hiperuricemia familiar asintomática tiene una base metabólica. De este modo, podremos separar dos -

tipos de genes: el gen gotoso, y el gen hiperuricémico. Lo que podría explicar la incidencia relativamente independiente de ambos factores en la clínica humana.

D).- Conclusiones.

Se revisa el posible mecanismo etiopatogénico de la gota hiperproductora a través de un trastorno disenzimático en la utilización de los aminoácidos precursores, revisando dos pacientes estudiados con técnicas isotópicas.

Tratando de hallar un método sencillo para poner de manifiesto esta anomalía se presenta 5 controles normales y 11 gotosos (normo e hiperexcretadores) a quienes se le sometió a una sobrecarga por vía oral con diversos aminoácidos precursores de la formación del A.U.

El análisis de los resultados demuestra el diverso comportamiento en la producción de A.U. en algunos de los gotosos, lo que confirma se trata de una utilización anómala. El cociente $A.U./NH_3$ muestra que existe un defecto en la producción de amoníaco de estos enfermos, -- lo cual confirma el trastorno enzimático en la gota a través de un metabolismo anómalo en la producción del A.U.

Un estudio sistemático de la población gotosa por este medio podrá ayudar a diferenciar si la gota es una enfermedad única o es el conjunto de diversas incidencias etiopatogénicas.

-----oOo-----

A).- Planteamiento.

Los uricosúricos han jugado un gran papel en el tratamiento de la gota. Los más conocidos por orden de aparición, son el benemid - (151, 358) sulfinpirazona (51) y zonazolamina (312, 352). También se han descrito una acción uricosúrica en ciertos anticoagulantes (389), vitamina C (286), octo-oxi-fenilbutazona (341), 6-azauridina (110), etc.

Los aspectos clínicos de este tipo de tratamiento han sido revisados ampliamente por Seemiller y Grayzel (342). Thompson y colaboradores (390), Gutman y Yu (157), De Seze y colaboradores (81) y otros muchos.

Las consecuencias son, en líneas generales, una disminución de la uricemia, disminución de los fofos (347), mejoría y reversibilidad de grados intensos de insuficiencia renal (81, 290), mejoría clínica y radiografía de las lesiones artropáticas y prevención de la presentación de ataques agudos.

Sin embargo, en ocasiones se ha visto, presentación de cólicos nefríticos, mayor incidencia de crisis aguda de gota y empeoramiento de la función renal, sobre todo, si existe una nefrolitiasis intensa (De Seze y Rickewaert, 81, 376).

Aunque algunos de ellos actúan, como sucede con la 6-azauridina (110), por una competición en el metabolismo enzimático del transporte tubular debido a la similaridad en su estructura química con el AUU. (al igual que sucede con diversos aminoácidos entre sí, 340), la acción bioquímica de los uricosúricos nos es desconocida.

Sin embargo, descartando en ellos un efecto sobre la filtración glomerular (53, 358, 429), su acción debe situarse a un nivel estrictamente tubular. La acción de estos preparados en diversos animales, mediante la técnica del "stop-flow" (26, 431); el efecto paradójico de algunos de ellos, a dosis bajas como uricorretores y a dosis altas como uricosúricos (424, 430); y sobre todo, la acción competitiva que presentan entre ellos al ser administrados a la vez tanto en el hombre como en el animal de experimentación (Yu y colaboradores, 434), han permitido fijar el punto de máxima acción de los uricosúricos tipo benemid,

T A B L A XXI

Respuesta a uricosúricos -Fenilpirazona-
(9 casos)

Nº	Ser	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor x 100	Observaciones
1	2,3 1,9	46 66	7,0 5,4	4,8 7,8	487 684	10,4 11,8	Gotoso. Basal Tratº.: 2 meses
3	8,8 4,6	8 15	7,4 6,2	2,3 4,2	328 535	28,7 28,0	Gotoso. Basal Tratº.: 2 meses
9	2,4 2,0	45 51	10,3 7,7	2,5 6,1	367 739	5,6 11,9	Gotoso. Basal Tratº.: 2 semanas
10	2,8 1,8	36 61	8,6 6,3	2,4 4,5	294 405	6,7 7,4	Gotoso. Basal Tratº.: 3 meses
11	1,5 1,4	98 119	10,1 5,2	5,5 8,6	810 1085	5,6 7,2	Gotoso. Basal Tratº.: 10 días
23	2,4 1,9	46 68	10,2 7,5	3,8 7,5	568 810	8,2 11,0	Gotoso. Basal Tratº.: 3 meses
26	1,5 1,4	85 86	8,1 6,2	4,5 4,4	466 694	5,3 7,2	Gotoso. Basal Tratº.: 7 meses
35	1,2 1,1	93 123	7,6 2,4	5,6 21,4	610 821	6,0 17,4	Gotoso. basal Tratº.: 1 mes.
43	1,1 1,3	120 101	9,3 6,2	4,3 5,1	458 568	3,6 5,0	Gotoso. Basal Tratº.: 1 mes

La diálisis corporea, ya como hemodiálisis con el riñón artificial, ya mediante lavados peritoneales, ha significado un gran cambio en el pronóstico del fracaso renal agudo, Merrill (255, 256), Pitts (291) Hernando (193). De hecho en ciertas nefropatías crónicas se ha conseguido grandes mejorías, unas veces con diálisis periódicas y otras como fase previa al trasplante renal.

En la nefropatía terminal del gotoso se han utilizado diversos métodos para mejorar su situación, habiéndose descritos importantes recuperaciones con cargas de bicarbonato sódico (Herrington y Fallon) -- (175) o bien con diuresis forzada con manitol (Barry y colaboradores, 17).

Las causas más frecuentes de insuficiencia renal aparecen en la gota secundaria a procesos hematológicos, donde una mayor sobrecarga de A.U. al riñón ocasiona problemas obstructivos. En estos casos se ha usado la diálisis con objeto de "lavar" el riñón y permitir una disminución de la sobrecarga de filtración, produciendo descensos significativos de las cifras de urea y A.U. en sangre. Sarre (332), Louyot (236) -- Duke (96), Firmat y colaboradores (116), Duncan y colaboradores (10 $\frac{1}{2}$), etc. Puesto que la anuria es una frecuente complicación del tratamiento antiláctico en leucemias y linfomas.

No obstante, mediante este método se han puesto de manifiesto hechos que queremos comentar. El primero fué visto durante el tratamiento con diálisis periódicas en enfermos con nefropatías crónicas terminales. Caner y colaboradores (58, 59) encontraron que tras varias sesiones los enfermos presentaban un cuadro que semejaba en todo a la gota y que mejoraban con colchicina. Estudios más precisos han podido demostrar la aparición de episodios de inflamación articular coincidiendo con una calcinosis generalizada que aparecía en el estudio necrópsico -- afectando difusamente las articulaciones. Ellos lo atribuyen a la retención de fosfatos que favorece el depósito de calcio y la aparición de este cuadro "pseudogotoso".

Otro hecho llamativo es el descrito por Duncan y colaboradores (99). Estos autores, sometieron a diálisis repetidas (cada tres días)

tras cada sesión y a pesar de lavar el organismo entre 10 y 14 grs. de A.U. no se obtuvo mejoría alguna en su cuadro clínico. De aquí se puede deducir que el ataque agudo no está mantenido por ninguna sustancia o metabólito dializable. Lo que significa un dato de gran importancia conceptual.

Por ello creemos que este tipo de terapéutica debe utilizarse solamente para emergencias en aquellos casos que presentan una reactivación de su proceso o en que exista un claro componente de obstrucción, como sucede en los sujetos leucémicos ya comentados.

B).- Estudio personal.

Hemos tenido oportunidad de estudiar a un enfermo con nefropatía crónica gotosa al que se realizó una diálisis peritoneal, indicada solamente como paliativa en el seno de su proceso crónico.

Los valores en sangre de urea y A.U. antes del tratamiento, a las 24 horas y al final de la diálisis (a las 36 horas) van indicados en la tabla XXII. También representamos los valores relativos de urea y A.U. obtenidos de los líquidos de lavada y la cantidad total que de ambas sustancias se extrajo a lo largo de todo el procedimiento.

Se puede apreciar un descenso significativo de la cifra de urea y mejoría en la cifra de uricemia, La cantidad total de urea extraída fué de 23 grs. y de A.U. se consiguió lavar 2,11 grs.

Estos resultados coinciden con la experiencia más numerosa de Dossator y colaboradores (314) quienes encuentran descensos significativos en la cifra de urea pero no en las de creatinina o ácido úrico. Estos mismos autores han tenido oportunidad de hacer la necropsia en algunos de sus enfermos encontrando gran número de cristales de A.U. depositados practicamente en todos los órganos del cuerpo. Lo que confirma el efecto relativo de mejoría con este tipo de tratamiento en la nefropatía terminal úrica. Más alentadores son los resultados de Duncan y colaboradores (101), quienes en 10 gotosos tratados de este modo encuentran desaparición de los tofos superficiales, disminución de la frecuencia de los ataques y aumento del Cur y de la eliminación de A.U. en 24

T A B L A XXII

Hoja de evolución de una diálisis peritoneal
en un fracaso renal crónico por gota úrica.

	SANGRE		LIQUIDO PERITONEAL		
	UREA	ACIDO URICO	Nº del Baño	Urea	Acido úrico
sal	2,64	17,1			
			II	1,32	2,36
			IV		5,46
			VI	1,56	5,36
			IX		5,18
			XII	1,12	5,18
			XV		6,20
4 horas	1,88	14,4	XVIII	1,04	2,56
			XXI		4,58
36 horas	1,54	10,9	XXIV	0,84	2,77

Cantidad total extraída: 2,11 gramos de Acido úrico

22,93 gramos de urea.

Tras analizar los diversos tipos de tratamiento en la insuficiencia renal crónica gotosa se revisa un caso al que se practicó diálisis peritoneal estudiando los resultados obtenidos y las cifras de A. U. y urea lavados a lo largo de la misma. Se confirma la mejoría relativa obtenida en este tipo de enfermos en los que un fracaso renal es solo una manifestación del depósito universal de A.U. en el cuerpo. Frente a esto, este tipo de tratamiento en la nefropatía obstructiva aguda gotosa tiene sus ventajas indudables y sus indicaciones precisas.

-----oOo-----

res (142), en 225 encontraron cifras de A.U. superiores a 6 mg. De estos, solo 113 (el 68%) tenían signos clínicos que daban el diagnóstico de gota úrica.

En muchas ocasiones, la hiperuricemia es un dato "que no encaja" dentro del cuadro clínico de un enfermo. Unos casos se trataría - de aumentos del A.U. por sobreproducción; otros serían tributarios de - mecanismos enzimáticos alterados más o menos conocidos. Finalmente y posiblemente los más, se trataría de posibles asociaciones puramente for- tuitas o bien de intervenciones del riñón en estos procesos a través de mecanismos no conocidos.

Hemos tratado de reunir en la tabla XXII aquellos casos que se han descrito asociación de gota en otra enfermedad y en la tabla — XXIII se ven algunas asociaciones de hiperuricemia en la patología hu- mana.

El objeto de este apartado es llamar la atención sobre algu- nas enfermedades en las que la elevación del A.U. en sangre juega un papel secundario o bien en que el estudio del mismo sirve para esclarecer cuadros pseudogotosos.

-----oOo-----

T A B L A XXIII

Gota asociada a otras enfermedades, excluyendo enf. renales y hematológicas

Arterioesclerosis (338)
 Diabetes mellitus (18 y 145)
 Hiperlipidemia (132)
 Hipertensión arterial (186)
 Hiperostosis frontal (143)
 Intoxicación por plomo (237)
 Sarcoidosis y psoriasis (50)
 Enanismo
 El síndrome endocrino múltiple (115)

-----oO-----

T A B L A XXIV

Hiperuricemia, en el seno de enfermedades excluyendo gota, nefropatías y enfermedades hematológicas.

Hipercolesterinemia (167, 250 y 337)
 Mixedema (219)
 Enf. del sistema nervioso en niños (222)
 Psoriasis (107)
 Glicogenosis hepática (279 y 188)
 Enfermedades coronarias (142 y 138)
 Hiperparatiroidismo (262)
 Aloaptonuria (223)
 Mongolismo (131)
 Porfiria aguda intermitente (240)
 Hiperoxaluria (114)
 Hiperbilirrubinemia (314)
 Acromegalia (48 y 20)
 Hiperplasia adrenal congénita (159)
 Litiasis xantínica (285)
 Insuficiencia cardíaca congestiva (48)
 Eczema crónico y urticaria (48)



gra, tofos, litiasis o historia familiar clara, Y como advierten Layani y colaboradores (238) existen fronteras difíciles y oscuras entre gota y reumatismo. Así, en la gota se puede ver cuadros poliarticulares - crónicos, cuadros poliartrósicos y la llamada "gota visceral" que muchas veces son imposible de diagnosticar o cuyo diagnóstico se basa más en el hallazgo de una cifra elevada de A.U. en sangre que en la clínica comprobada.

Por otra parte existen enfermedades articulares que cursan con hiperuricemia, como los casos de presentación familiar de artritis reumatoide con A.U. elevado, descritos por Thomson y colaboradores (391).

No obstante ni en la artritis reumatoide ni en otras enfermedades articulares agudas o crónicas, el A.U. juega un papel patogénico como han probado las extensas estadísticas de Brøchner-Mortensen (48), Weaver y Smyth (406), Grayzel y colaboradores (148) y otros.

Ya hemos descrito casos de "seudogota" como los parecidos - tras hemodialisis periódicas y en la clínica este síndrome tiene una - realidad nosológica para algunos autores, como McCarty y colaboradores (133, 243). Se trataría de ataques agudos mono o poliarticulares, similares a los descritos en la gota, cuyo único diagnóstico puede ser establecido mediante la punción articular y el estudio microscópico del líquido articular. En estos, frente a la presencia de cristales de A.U. parcialmente fagocitados por leucocitos (hallazgos usual en la gota), aparecerían en esta enfermedad cristales de pirofosfato cálcico. El estudio de estos cristales se hace actualmente mediante la difracción de rayos X. Estos autores han encontrado en algunos de estos pacientes signos - bioquímicos de hiperparatiroidismo. No obstante, como después veremos al separar el gen gotoso de la diátesis hiperuricémica, algunos de estos casos podrían tratarse de auténticas "reacciones gotosas" sin hiperuricemia, con lo que quizás en el futuro el concepto de gota deba ser ampliado.

El valor de los aclaramientos de A.U. y creatinina en estos procesos es múltiple. Permite separar aquellos casos hiperuricémicos de

B).- Estudio personal:

Presentamos en la tabla XXV, 15 enfermos diagnosticados clínicamente de diversas afecciones del sistema articular cuyo estudio renal permitió descartar una participación del A.U. en su proceso y que la evolución clínica cuadro radiográfico y respuesta terapéutica confirmaron el diagnóstico.

Como se puede ver los valores medios son superponibles a los encontrados en normales. No obstante como señala Grayzel y colaboradores (148) en ocasiones se puede encontrar elevaciones en la cifra de A.U. - en plasma que debemos poner en relación con el tratamiento llevado por estos enfermos (salicilatos, etc.). Lo mismo podemos decir de aquellos antiflogísticos como fenilbutazona y esteroides suprarrenales que actúan como uricosúricos y por lo tanto pueden dar cifras elevadas de Cur y de eliminación total en 24 horas.

De este modo recomendamos suprimir todo tipo de medicación una semana antes de realizar esta prueba renal ya que en algunos casos puede dar cifras anormales ya que ante los síntomas floridos los pacientes pueden estar en tratamientos que de uno y otro modo alteran la eliminación de A.U. por el riñón.

C).- Conclusiones.

Se hace un análisis de las enfermedades que coinciden con la gota y aquellas otras en las que se ha encontrado hiperuricemia.

Se analizan 15 casos personales de diversas afecciones artropáticas mediante el estudio de los aclaramientos de A.U. y creatinina demostrándose la normalidad de los resultados encontrados.

Se hace incapió sobre el valor de esta determinación en el diagnóstico diferencial de procesos "pseudogotosos".

-----oOo-----

T A B L A XXV

Artropatías crónicas no gotosas
(15 casos)

Nº	Sexo	Ser	Cer	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cer	Diagnóstico clínico
75	M	1,5	99	4,8	7,0	485	7,1	Algias difusas
76	F	1,2	114	4,9	10,6	751	9,3	Artritis reuma- toide.
77	F	0,9	123	2,8	14,0	585	11,4	Reumatoide entre- tocócico.
78	F	- VS:85%		5,3	10,9	810	-	Enf.de Scheuer- mann.
79	F	1,4	96	3,5	14,8	375	15,4	Poliartrosis.
80	M	1,2	116	5,2	3,6	269	3,1	Reumatismo in- feccioso.
81	F	1,6	89	4,7	5,8	378	6,5	Ocronosis.
82	F	0,9	131	4,7	12,2	831	9,3	Poliartrosis.
83	M	1,3	90	3,1	5,4	236	6,0	Melitococia ar- ticular.
84	F	1,5	82	3,9	7,0	392	8,5	Poliartrosis.
85	F	1,6	83	5,8	7,7	655	9,2	Poliartrosis.
86	M	1,6	85	5,6	6,3	513	7,4	Poliartrosis.
87	F	0,7	140	2,8	19,3	770	13,8	Art. reumatoide
88	F	1,6	86	3,7	9,6	528	11,1	Art. reumatoide
89	M	1,6	90	5,9	8,4	715	9,3	Art. reumatoide
Media:		1,32	101,7	4,44	9,50	552	9,10	

1).- Planteamiento.

Como ya hemos discutido, muchos autores niegan la gota secundaria a una nefropatía primaria (Wallace y Bernstein (399), Sarre (332), etc.

Sin embargo, a veces se puede hacer diagnósticos erróneos de gota a cuadros que simulan la cristaluria o litiásis úrica o bien a la nefropatía gotosa al coincidir con hiperuricemia y que son realmente glomerulonefritis agudas, proteinurias o insuficiencia renal hipertensiva (Lagrué y Sarar, 206).

Otras veces pueden aparecer cuadros pseudogotosos en la insuficiencia renal y tratarse realmente de calcinosis periarticulares, hecho solamente confirmables por el estudio anatomopatológico, (58,59).

No obstante, es frecuente la aparición de artralgias en la insuficiencia renal, como indica Sarre (332) y muchos otros.

El objeto de este apartado es presentar la incidencia del aumento del A.U. en la insuficiencia renal secundaria a enfermedad renal primaria en casos en que no existe cuadro articular manifiesto.

La elevación de la cifra de uricemia en la insuficiencia renal es un hecho conocido desde Bright, aunque no es paralela al aumento de la urea y Fishber cita casos de aclaramientos de urea inferiores al 20% con cifras normales de A.U.. Igual es la experiencia de Bröchner Mortensen (48), Sarre (332) y otros.

Sin embargo, como se ha demostrado en la hemodialisis, existe una gran cantidad de A.U. en el cuerpo de estos enfermos. Explicando de este modo que pueden "lavarse" de 2 a 3 grs. de A.U. en la diálisis, sin descenso aparente y significativo de la cifra de uricemia en sangre. La mayor destrucción celular en estos casos, puede explicar un mayor aporte de ácidos nucleicos y por lo tanto material precursor para la producción de A.U. Sarre (332) ha dado por boca A.R.N. a estos enfermos encontrando una eliminación disminuida de A.U. lo que explicaría una participación renal en esta hiperuricemia al existir una filtración glomerular disminuida. Sorenson (368, 369) presenta estudios

trando que el A.U. etiquetado se elimina preferentemente por vías extrarrrenales (pulmones, heces) con una mayor concentración que los normales en sangre, al cabo de 6 días de estudio. De aquí, el valor indudable de la retención en la aparición de la hiperuricemia.

Este punto afirma una vez más la falta de dependencia entre tasa de A.U. plasmático y crisis aguda de gota. Lo que confirma—ría la necesidad de un factor de "realización" para la aparición del ataque agudo, posiblemente a través de un condicionamiento genético.

2).- Estudio personal.

En la tabla XXVI presentamos los resultados obtenidos en 10 pacientes con insuficiencia renal primaria. Llama la atención la cifra alta de A.U. en sangre en todos los casos mientras para Sarre - (332) entre 496 enfermos renales, sólo encuentran con más de 6,5 mg. de A.U. a un 15,9% de su estadística. La alta hiperuricemia coincide con los resultados presentados por Brønner-Mortensen (48), Ballabio y colaboradores (13) y otros muchos.

La eliminación total de uratos está disminuida, aunque - desproporcionadamente para el grado de insuficiencia renal global. Estos resultados son coincidentes con Sarre (332) y Brønner-Mortensen (48) que no encuentran alteraciones en la eliminación total hasta estadíos muy terminales.

Sobresale en todos, un bajo aclaramiento de A.U.; a pesar de ello, existe un cociente C_{ur}/C_{cr} aumentado, solamente explicable - por una mayor eliminación de uratos, aunque sea relativa y no en sentido estricto. Los estudios realizados por Bricker y colaboradores - (41) en perros a los que se les producía una pielonefritis unilateral midiendo la función separada de cada riñón, han permitido demostrar - que en el riñón enfermo (tras la nefrectomía contralateral) hay un aumento del filtrado glomerular y del flujo renal, lo que habla de una "reserva funcional" de dicho riñón que es capaz de hacer un trabajo - mayor, efectuando cambios en el transporte tubular, para compensar la deficiencia de su función total afectada.

Las causas de que exista una aparente disociación entre el

T A B L A XXVI

Nefropatías médicas
(10 casos)

Nº	Sexo	Scr	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Scr x 100	Diagnóstico clínico.
97	M	5,1	8	6,7	1,8	185	22,0	Insuficiencia re- nal hipertensiva
98	M	5,8	15	9,4	3,5	46	23,2	Insuf. renal cró- nica.
99	F	6,9	9	6,3	1,1	95	11,9	Riñón poliquísti- co.
100	M	7,3	2	7,5	1,4	124	61,0	Riñón micropoli- quístico.
101	M	2,9	44	7,5	2,6	281	5,9	Insuf. renal hi- pertensiva.
102	M	18,6	4	14,1	1,2	242	30,0	Insuf. renal hi- pertensiva.
103	M	2,8	24	8,3	3,6	436	15,0	Riñón isquémico
105	M	5,2	10	13,9	4,0	81	40,0	Insuf. renal hi- pertensiva.
106	F	14,8	3	6,6	1,7	166	60,0	Insuf. renal hi- pertensiva.
108	M	2,5	36	11,5	4,3	406	11,9	Riñón único pieló- nefrítico.
Media:		7,19	15,5	9,18	2,52	206	28,09	

grado de filtración glomerular y la eliminación de uratos por la orina solamente puede ser explicada porque estos enfermos tengan una reabsorción tubular disminuida o porque la secreción de A.U. se haga a una mayor velocidad en los tubulos aún funcionantes.

Ballabio y colaboradores (13) estudiando 6 casos de glomerulonefritis crónica, deducen se trataría de una menor reabsorción de lo filtrado por el glomérulo. Para Sarre (332) la eliminación de uratos sería independiente del grado de filtración glomerular. Nosotros creemos que solo el concepto de secreción puede explicar esta aparente paradoja. Mayores concentraciones de A.U. en sangre producen un mayor aporte al túbulo para la secreción de A.U. No obstante esta secreción, que posiblemente tenga un grado de limitación maximal, no es suficiente para reducir significativamente la uricemia pero sí para producir una mayor eliminación de uratos que lo que correspondería a su filtración glomerular. Por otra parte, el exceso de A.U. remanente en sangre sería excretado por otras vías extrarrenales en un intento de compensar la función renal disminuida.

Hemos hecho en la tabla XXVII una comparación entre los resultados obtenidos en normales y los tres grupos estudiados (nefropatía gotosa, gota nefropática, y nefropatía médica) con objeto de analizar los diferentes parámetros de reabsorción tubular neta y de eliminación neta del A.U. (Se ha estudiado unicamente la población masculina para evitar factores hormonales que puedan influir en estos resultados.)

Del análisis de estos valores se deducen interesantes diferencias. Mientras en la nefropatía médica, el bajo Cur se explica simplemente por una menor filtración, en la gota renal existe una desproporcionada eliminación neta aumentada, más llamativa en la gota nefropática. Esto podría explicarse por probables mecanismos de compensación tubular, realizados a través de una secreción mayor, en enfermos durante muchos años hiperuricémicos; hecho ya sugerido por Gutman y colaboradores (161).

De los resultados obtenidos, podemos negar los hallazgos de Ballabio y colaboradores (13) que ven una reabsorción en la nefropa

T A B L A XXVII

Comparación de la reabsorción y excreción tubular
"neta" en la población masculina entre los dife-
rentes tipos de nefropatía.

	Normales (10 casos)	Nefropatías médicas (8 casos)	Nefropatía gotosa (9 casos)	Gota Nefropática (4 casos)
Cor (cc/min)	98,3	17,9	37,4	9,7
Sur (ng)	5,34	9,86	8,88	10,20
Fur (ng/min)	5,249	1,766	3,321	0,989
Rur (ng/min)	4,920	1,610	2,953	0,861
%	93,7	91,2	88,9	86,8
Eur (ng/min)	0,329	0,156	0,368	0,128
%	6,26	8,83	11,1	12,84

ciendo que el defecto de la gota reside en una reabsorción aumentada. Esta discordancia puede explicarse, ya que en la fase renal, ambos tipos de gota (normo e hiperproductora) llegan a un fin común terminal en la cual, diferencias en la producción metabólica de A.U. son difíciles de perfilar sin utilizar al mismo tiempo técnicas isotópicas de etiquetamiento.

El hecho encontrado por nosotros de una reabsorción disminuida en la gota nefropática frente a la nefropatía gotosa (86,8 por ciento frente a 88,9 por ciento) y la mayor eliminación neta de A.U. en estos pacientes (12,84 por ciento frente a 11,1 por ciento en la nefropatía gotosa) explica lo visto ya en otro lugar de un mayor cociente Cur/Ccr en la gota nefropática.

El papel que juega la secreción tubular en estos procesos solamente puede ser definido a través de nuevos métodos de estudio. Por otra parte el diverso grado de afectación renal global, al tratarse de grupos heterogéneos y de un número reducido de enfermos, puede quitar valor a estas conclusiones pero al menos permiten suponer que mientras en la nefropatía primaria, el trastorno es a la vez glomerular y tubular los enfermos con gota y nefropatía asociada, a pesar de mecanismos de compensación tubular (quizás a través de secreción) y sin trastornos en la reabsorción, no logran eliminar todo su A.U. plasmático debido a la afectación renal. Finalmente en la gota nefropática aún con los mecanismos de compensación-secreción aumentados y con reabsorción disminuida, otros factores extrarrenales son responsables de la presentación de la gota clínica. Lo que confirmaría la etiopatogenia genética de esta incidencia.

Estudios con técnicas isotópicas y nuevas técnicas de aislamiento renal comparadas, permitirán posiblemente fijar la parte jugada en cada caso en la eliminación renal definiendo así cada grupo. Unido a un mayor número de pacientes y a una posible división entre normo e hiper productores para definir el papel jugado por la alteración metabólica en la producción de A.U. en cada caso.

Se confirma la existencia de hiperuricemia en pacientes - con nefropatía médica primaria en 10 casos de fracaso renal crónico - analizando los resultados obtenidos con técnicas de aclaramiento.

Se comparan estos hallazgos con la nefropatía gotosa y la gota nefropática deduciéndose que mientras en la nefropatía médica el defecto en el manejo del A.U. por el riñón se debe a un defecto global glomerular y tubular, en la gota renal existen mecanismos de compensación tubular, posiblemente a través de una secreción aumentada, y debidos a la sobrecarga crónica hiperuricémica en estos sujetos.

Dentro de los dos tipos de gota renal, mientras en la nefropatía gotosa se trataría de un defecto de función global (en el que se puede añadir una hiperproducción endógena de A.U.) en la gota nefropática, factores extrarrenales (posiblemente el condicionamiento genético) serían los responsables de la aparición de gota clínica.

-----●v=00o=====

b).- Enfermedades tubulares.

Se han descrito hipouricemias con un aumento en el Cur en enfermedades tubulares primarias atribuibles a un defecto en la reabsorción tubular de A.U. Por ejemplo, en el síndrome de Fanconi (Leaf, 421).

Los estudios en estos pacientes deben hacerse en periodos precoces, ya que como indica Milne (375) al final de todos los cuadros coinciden en un fracaso renal crónico, por la aumentada susceptibilidad de estos enfermos a las pielonefritis.

Existen, según Mudge (269) 5 mecanismos para explicar una mayor eliminación de una sustancia por el riñón.

- .-Por una mayor producción endógena y aumento del umbral renal.
- .-Por una alteración enzimática del transporte tubular únicamente.
- .-Por una alteración del transporte tubular y a la vez, extrarrenal.
- .-Por una producción de un metabolito anómalo que ejerce una acción tóxica, sobre los tubulos.

La hiperuricemia y la mayor eliminación de uratos podría explicarse a través de alguno de estos mecanismos.

a).- Diabetes renal.

Se trataría de una disnefria por defecto enzimático de algunos elementos del sistema de transporte tubular de tal manera, que raramente aislada, aparece más frecuentemente asociada a otras disnefrias de reabsorción (aminoaciduria, calciuria y raquitismo renal (Jimenes Diaz (193).

Nosotros hemos tenido ocasión de estudiar a una enferma - (caso 60) con este proceso y a continuación detallamos los resultados encontrados:

Cor:	120 cc/min.
Sur:	2,72 mgrs.
Cur:	22,0 cc/min.
Cur/Cor:	
x 100	18,0

No hemos encontrado en la literatura revisada ningún caso en que se haya encontrado hipouricemia o aumento en la eliminación del A.U. Pero creemos que este es un ejemplo de un trastorno tubular para el A.U. en esta enfermedad. El hecho de existir una malformación anatómica en el tubo contorneado proximal de estos enfermos, demostrada

haya demostrado la secreción de PAH (257), que como sabemos, actúa competitivamente con la secreción de A.U.; hacen muy probable pensar que en la diabetes renal sea un hallazgo frecuente una mayor eliminación de A.U. por disfunción tubular con hipouricemia secundaria, si en estos enfermos se explorase sistemáticamente estos valores.

b').- Enfermedad de Wilson.

En la degeneración hepatolenticular o enfermedad de Wilson el defecto principal parece estar en relación con una ausencia en la concentración de ceruloplasmina en plasma con una mayor concentración de cobre libre que se depositaría en los tejidos (hígado, mucosa digestiva, cerebro, etc.) (334, 378, 400, 401).

Un trastorno en la eliminación de A.U. ha sido puesto de manifiesto en estos casos (192) y así la hipouricemia, en ausencia de xantínuria, debe hacer pensar en defecto tubular.

Sobre el origen de este trastorno el mecanismo quinto de Mudge, esto es, una alteración secundaria al depósito de cobre en el riñón es la tesis mantenida por Bearn y colaboradores (22) y Gutman y Yu (152) mientras Mahoney y colaboradores (247) creen que se debería a un defecto primario de reabsorción por la formación de un complejo cobre-ácido úrico reabsorbible a través de los tubulos renales.

Sin embargo, los estudios de Sorenson (369) administrando A.U.-C¹⁴ a estos enfermos han demostrado que la mayor recuperación de A.U. etiquetado en las orinas se debe a un defecto de reabsorción pura mientras los estudios realizados por Gilsanz y colaboradores (140, 141) para aclarar la aminoaciduria presente en estos enfermos, deducen igualmente que no existe una alteración anatómica renal, tratándose de una competición reabsortiva en tubulos "intoxicados" por el depósito de cobre.

A continuación presentamos 5 enfermos pertenecientes los casos 91 y 244 a la variedad neurológica (90, 190) mientras los casos 94, 95 y 96 eran tres hermanos, sin historia familiar positiva, pertenecientes a la variedad hepatoesplénica (335). Los dos primeros en fase clínica de cirrosis postnecrótica y la tercera asintomática, con -

XXVIII presentamos los resultados tras el estudio de aclaramiento de A. U. y creatinina.

Llama la atención el diverso grado de afectación renal y - mientras el caso 96 presenta cifras normales en el manejo renal del A. U., los otros cuatro casos tiene una hipouricemia importante, aumento del Cur y del cociente Cur/Ccr.

Dado que el defecto consiste en una falta de reabsorción - tubular de A.U., Bearn y colaboradores (22) provocaron tras la administración de un uricosúrico (benemid) un bloqueo en la reabsorción tubular tratando de medir el grado de función tubular indemne y en 9 enfermos estudiados pudieron comprobar que conseguían uricosurias pero siempre inferiores a las obtenidas en normales y en función del estado renal clínico.

Tras la sobrecarga con benemid se obtenía en normales un aumento del 412 por ciento con respecto a cifras basales en el Cur sin afectación del filtrado glomerular. En enfermos con degeneración hepato lenticular, el filtrado glomerular no cambió pero el aumento del Cur - en su serie fué solamente del 155 por ciento.

Nosotros hemos repetido esta sobrecarga uricosurica con sulfinpiranzona (anturan) presentando en la tabla XXIX los resultados obtenidos en los casos 94 y 95 frente a los conseguidos en un sujeto normal. Esta prueba se realizó tras ingestión del uricosúrico por vía oral en dosis de 8 mg/Kg. de peso; y recogiendo cada hora durante cinco las orinas. Los resultados corresponden a la media de dichas determinaciones.

Como se puede apreciar, los dos enfermos con la forma hepatoesplónica de la enfermedad de Wilson respondieron con un 146 y 123 por ciento de aumento en comparación a un 437 por ciento en el sujeto normal. El tanto por ciento de aumento del cociente Cur/Ccr fué de 141 y 128 frente a 393 en el normal.

Estos hallazgos sirven para poner de manifiesto la causa - de la hipouricemia en esta enfermedad al tratarse de un defecto en la reabsorción tubular de uratos. El grado de afectación renal puede ha-

T A B L A XXVIII

Acido úrico y función renal en la enfermedad de Wilson
(5 casos)

Nº	Scr	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor X 100	Observaciones
91	1,4	62	1,8	36,4	475 ng en 12 horas	58,7	Forma hepatorenal y neurológica.
94	0,7	126	1,8	23,6	583	19,2	Forma hepatorenal - pura.
95	0,7	117	1,4	26,7	520	22,0	Hermano del anterior Idéntica afectación.
96	- VS:105%		4,6	5,0	308	-	Hermana de los ante- riores. Afectación he- pática importante.
244	1,4	71	1,7	30,7	530	43,2	Forma hepatorenal y neurológica.

-----oOo-----

T A B L A XXIX

Sobrecarga con uricosúricos en la enfermedad de Wilson
(2 casos)

Paciente Nº	Estudio	Sur	Cor	Cur	Cur/Cor X 100	% de aumento Cur	% de aumento Cur/Cor
191 Normal	Basal Anturan	5,4 5,2	112 124	10,5 45,9	9,4 37,0	437	393
94	Basal Anturan	2,4 2,2	126 127	23,6 34,5	19,2 27,1	146	141
95	Basal Anturan	2,3 2,0	117 118	26,7 33,1	22,0 28,1	123	128

aunque depende del estado y grado de depósito de cobre en los tubulos la mayor o menor respuesta obtenida con esta prueba. Igualmente repetidos análisis de este tipo pueden servir de control pronóstico y de eficacia de las drogas alkilantes utilizadas terapéuticamente en esta enfermedad.

c').- Conclusiones.

Se presentan un caso de diabetes renal y cinco casos de enfermedad de Wilson en diversos estadio clínico, llamando la atención sobre la hipouricemia y el aumento del Cur encontrado en estos enfermos.

Se utiliza la prueba de sobrecarga con uricosúricos en el Wilson que sirve para medir el grado de reabsorción tubular así como la posibilidad de un índice de pronóstico clínico y de control en la medicación administrada.

-----oOo-----

1).- Enfermedades mieloproliferativas y linfomas.

a).- Estudio personal.

Es un hecho reconocido la presencia de hiperuricemia e incluso de gota en los procesos hematológicos (Lynch, 241) y Talbott (384), - Hickling (176).

A continuación presentamos en la tabla XXX nuestra experiencia en estos procesos con dos casos de policitemia vera, dos casos de leucosis mieloide crónica en tratamiento con antiblásticos, un caso de púrpura hipergammaglobulinemia, un caso de enfermedad de Hodgkin seguido antes y tras tratamiento específico y un caso de linfosarcoma antes y después del tratamiento. También presentamos un enfermo (caso 173) - que tenía cancer de pulmón y que fué tratado con 5-fluoracilo presentando una reacción leucemioide con cristaluria llamativa de uratos.

El análisis de estos casos muestra en general hiperuricemia moderada o cifras normales de A.U. en sangre con gran eliminación de uratos en orina de 24 horas lo que marca el aumento de Cur y el alto cociente Cur/Cor. Algunos casos como la policitemia vera tratada con P-32 (caso 130), el enfermo de Hodgkin (caso 111) y el enfermo con linfosarcoma (caso 171) mostraron tras el tratamiento antiblástico un aumento en la eliminación de uratos y en el Cur y cociente Cur/Cor sin producir ni alteraciones en la función renal ni crisis aguda de gota articular. Aunque, sobre todo en los casos de policitemia vera, encontramos molestias vagas articulares, en ningún caso encontramos presentación de gota clínica.

b).- Discusión.

Las teorías para explicar la hiperuricemia en estos sujetos podrían definirse de tres modos.

a').- Menor eliminación de uratos: Como sabemos, se ha descrito en la leucemia mieloide crónica un aumento en la eliminación de A. U. mientras esto no se ha visto en la leucemia linfóide (Lynch, 241). Sin embargo, estudios más extensos de Nugent y colaboradores (280) han permitido demostrar en todos los casos un aumento del Cur y del cociente Cur/Cor a pesar de la hiperuricemia.

T A B L A XXX

Función renal en enf. hematológicas y tumores
(8 casos)

Nº	Scr	Ccr	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Ccr × 100	Diagnóstico y observaciones.
129	0,9	104	3,7	23,4	1,256	22,5	Leucosis mieloide crónica on tratamiento.
128	1,1	86	6,2	10,2	920	11,8	Leucosis mieloide crónica on tratamiento.
130	2,9 3,0	52 50	6,9 6,0	3,5 12,5	379 1,078	6,7 25,0	Policitemia vera. Basal tras tratº con P-32.
131	- 1,4	- 71	7,0 8,3	- 7,3	365 857	- 10,3	Policitemia vera. Basal tras tratº. con 1 de Po- wler.
109	1,4	80	5,8	10,1	842	12,6	Purpura hipergammaglobu- linémica.
111	2,4 2,3 2,1	44 64 54	4,5 3,9 5,5	7,4 17,6 14,5	481 939 1,005	16,7 26,2 26,5	Enf. de Hodgkin. Basal 2 semanas de tratº. 3 semanas de tratº.
171	3,5 2,7	23 34	3,1 1,7	5,4 17,6	241 442	23,0 52,0	Linfosarcoma. Basal 12 días de tratº.
173	1,1	127	3,1	45,7	2.024	38,0	Cancer de pulmón con reac- ción leucemoide on tratº. antiblastico.

tudios de Talbott (386) de tipo secundario. Por una parte depende del grado de afectación de los infiltrados leucémicos que a veces se ven en localización renal en estos pacientes. O bien el aumento de viscosidad sanguínea, como sucede en la policitemia, con una disminución de la función renal global. Igualmente en casos de mieloma, como describen Louyot y colaboradores (238), la afectación renal puede ser importante, pero siempre la hiperuricemia sería un factor secundario.

b').- Un aumento de la producción de A.U. por hiperdestrucción:

Parece una causa mucho más plausible. Estudios con A.U.— C^{14} y con glicocola etiquetada han permitido a Gutman y su grupo (150, 154, 425) y Krakoff y Balis (202) encontrar un "turnover" acelerado de ácidos nucleicos en estos procesos. Esto justificaría un mayor sustrato para la producción de metabolitos precursores del A.U. explicando su mayor acumulación en sangre y su mayor eliminación en orina. Por otra parte, el estudio en medios de cultivo de linfocitos en enfermedades mieloproliferativas ha permitido a Hirschorn y colaboradores (177) encontrar una mayor cantidad de mitosis y un grado espontáneo más alto de agrandamiento celular. Lo mismo sucedería durante el ataque agudo de gota, que coincide con una mayor producción de leucocitos, habiendo demostrado Ayvazian y Ayvazian una mayor eliminación de A.U. por la orina (12).

c').- Una mayor producción de "novo" de purinas como precursoras de los ácidos nucleicos, Aunque negada por Gutman, en algunos casos de leucemia mieloide (202) se ha encontrado una mayor biosíntesis lo que explicaría su posible bloqueo por medicación antiblástica (Henderson, 172).

A la vez se eliminan por la orina otras bases pirimidínicas y púricas, como han puesto de manifiesto los estudios de Weissman (412), que podrían actuar en un sentido uricosúrico.

La hiperuricemia se presenta preferentemente en la policitemia vera y en la metaplasia mieloide, aunque esta incidencia también existe en el resto de las enfermedades mieloproliferativas y linfomas.

65,5 por ciento de los hombres y el 68,5 por ciento de las mujeres - con cifras más altas de 6,5 mg. presentando 22 casos del total de cifras por encima de 12 mg.

Como ya hemos visto el riñón puede estar afectado por la enfermedad primaria explicando en algunos casos la elevación del A.U. (se ha llegado a describir hasta 68 mg. en plasma) (241). Más corrientemente, sobre en todo en tratamientos intensos con antiblásticos, aparece la nefropatía úrica que resulta una complicación en dicha terapéutica (ya sea P-32, radioterapia o medicación antiblástica), llegando a producir el cuadro de la nefropatía obstructiva por depósito de cristales de A.U. (241, 384) y que requiere el tratamiento ya discutido en otro apartado, de diuresis forzada con manitol (Barry y colaboradores, 17), alcalinización de la orina (Herrington y Fallon, 175) e incluso la hemodialisis (Herrill, 255), Duke (96) y Firmat y colaboradores (116).

Frecuentemente estos enfermos presentan molestias articulares mal definidas que unido a la elevación del A.U. en plasma pueden dar lugar a un falso diagnóstico de gota. Así Denman y colaboradores (88) entre 101 casos de policitemia vera encuentran molestias articulares en casi todos los casos pero solamente signos clínicos de gota en catorce. En algunos casos estas molestias difusas pueden deberse a un estado de "intoxicación" secundario a la presencia en estos enfermos de metabolitos del A.U. (tales como carbamilurea, ac. oxalúrico y aloxana) debido a que las peroxidasas leucocitarias forman complejos intermediarios a partir del A.U. aumentado en estos enfermos (Soberon y Cohen, 363).

La presencia de gota clínica en estos procesos ha dado el nombre a la "gota secundaria" que tiene las características clínicas y bioquímicas de la gota primaria (367, 420). Así entre los 186 enfermos con enf. mieloproliferativas revisadas por Lynch (241) encuentra 10 casos de gota siendo la incidencia mayor en policitemia vera y metaplasia mielóide (144), apareciendo casos en leucosis aguda y crónica mielo y linfocítica, mieloma múltiple y linfoma folicular gigante.

eran policitemia vera y metaplasia mieloide.

La incidencia de la gota en la policitemia vera es del 6,4 por ciento aproximadamente (241). También se han hallado casos de gota en sarcoidosis (Wyngaarden y Jones, 420) y enf. neoplásicas diseminadas (Ulmass, 394), (Talbott, 384).

Las características clínicas de este tipo de gota difieren de algún modo del visto en la gota primaria y así Gutman (153, 164) encuentra crisis típica de podagra solamente en el 55 por ciento de sus casos. La hiperuricemia es más marcada como ya hemos señalado y se observa una mayor incidencia de litiasis úrica (40 por ciento frente a 15 por ciento en la gota primaria).

Aunque algunos autores han encontrado que el ataque de gota precede en muchos años al diagnóstico y tratamiento hematológico, en la estadística de Gutman y Yu (164) la edad media del diagnóstico fué a los 50 años y la presentación por vez primera de gota clínica fué a los 57 años. No obstante algunas veces podrían asociarse una gota primaria con una enf. hematológica dando lugar a una agravación de los síntomas articulares y a la implantación de una etiología "secundaria" sobre una diatesis úrica (72).

2).- Enfermedad del sistema hemopoyético.

a').- Hemoglobinuria paroxística nocturna.

No hemos encontrado en la literatura revisada ninguna alteración en la eliminación de A.U. en relación con la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y dado su interés presentamos a continuación, el caso 114 cuyos resultados aparecen en la tabla XXXI.

Como puede verse la eliminación de A.U. por la noche en la fase aguda de la enfermedad es cinco veces mayor que la obtenida durante el día. En fase asintomática ambas excreciones fueron prácticamente idénticas. Hemos colocado dos controles normales para ver las diferencias obtenidas durante ambas recogidas.

Llama igualmente la atención que durante la fase aguda el A.U. sérico está discretamente disminuido aunque es difícil dar un valor significativo a este resultado. Encontramos más altos Cur y el cociente

T A B L A XXXI

Función renal en la hemoglobinuria paroxística nocturna

Nº	Tiempo	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor × 100	Diagnóstico clínico
114	Día	116	3,7	16,5	599	14,1	Hemoglobinuria paroxística nocturna.
	Noche	125	-	65,0	2,870	52,0	
	Día	88	-	12,7	457	13,2	
	Noche	110	-	61,4	2.221	55,8	
En fase asintomática							
	Día	131	5,3	12,0	589	9,1	
	Noche	118	4,9	16,0	589	13,5	
57	Día	115	5,1	6,9	123	6,0	Normal
	Noche	107	4,9	6,3	214	5,9	
112	Día	117	4,7	8,4	187	7,1	Normal
	Noche	121	-	8,2	131	6,8	

te iguales, puede ser descartado un componente primariamente renal.

Ya sabemos que en estos enfermos hay frecuentemente una leucopenia (Wyntrobe) que se acentúa durante los períodos de crisis y a la vez se produce una trombocitonemia. Esta crisis celular total explicaría un mayor aporte de precursores del A.U. siendo este último eliminado por la orina. Se podría pensar que era únicamente el resultado de la ruptura de células de la serie roja aún nucleadas, pero una eritroblastopenia de la intensidad exigida para esta eliminación no se ha demostrado ni parece posible.

Como hemos visto anteriormente, una mayor destrucción de leucocitos (323) acompañando a la destrucción celular hemática explicaría la mayor eliminación de A.U. durante la noche en esta enfermedad. En relación con un mayor aporte de A.U. al riñón está el hallazgo comunicado por Sussman y Kayden (379) quienes describieron una insuficiencia renal debida a un caso de hemoglobinuria paroxística por eritroaglutininas. El trastorno descrito en la HPN a un nivel renal consiste, según Allison y Rees (3) en que al faltar las haptoglobulinas, el dintel renal para la oxihemoglobina desciende con su aparición en orina. Junto a esto, la sensibilidad o anomalía de los eritrocitos al pH de la sangre y su mayor lisis administraría un aporte mayor de material nuclear que sería rápidamente eliminado por la orina. La destrucción asociada de leucocitos produciría un mayor aporte de A.U. al riñón, que al no tener afectación primaria, se eliminaría rápidamente apareciendo la diferencia en la eliminación total de uratos entre día y noche. El efecto retardado de mantenimiento del A.U. en sangre, explicaría la eliminación alta de A.U. que durante el día en la fase aguda presentó este enfermo.

b').- Anemias.

Gota asociada a anemias hemolíticas es un hecho descrito por diversos autores y así Serre y Simon (353) describen en su revisión un total de 20 casos. Igualmente asociaciones de gota a otros tipos de anemias (talasemia, cel. falciformes, megaloblástica o posthemorrágica) están descritas por varios autores (Ferond, 114), Talbott (384, 230). El factor común de todos ellos es una destrucción celular con posible res-

etiología en que hemos estudiado su función renal, llamando la atención en todos los casos de hiperecreción de A.U. con tasa bajo de A.U. en plasma y aumento del cociente Cur/Cor. En ninguno de ellos encontramos datos de gota clínica. En estos casos la destrucción celular masiva y el efecto uricosúrico de otras purinas y pirimidinas pueden explicar la eliminación de A.U. elevada con cifra normal de A.U. en plasma.

3).- Conclusiones.

Se presentan 8 casos de enfermos con afecciones mieloproliferativas y 3 casos de onemias en los que se ha realizado un estudio de la eliminación renal de A.U.

Se presentan igualmente un caso de hemoglobinuria paroxística nocturna en que se vió, durante la fase aguda de la enfermedad, una hipereliminación de A.U. por la orina durante la noche corrigiéndose esta anomalía durante la fase asintomática.

Se analizan los resultados obtenidos a la vista de los datos recogidos por otros autores, encontrando en todos los casos un aumento en la eliminación de A.U. fruto de la destrucción celular unido a una función renal normal y posibles efectos uricosúricos de otras purinas presentes en el plasma.

En ninguno de nuestros casos hemos hallado datos que hagan sospechar una gota clínica, aunque molestias articulares se asociaron frecuentemente en estos procesos.

-----oOo-----

T A B L A XXXII

Función renal en diversas anemias
(3 casos)

Nº	Scr	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor × 100	Diagnóstico
110	1,3	72	5,1	10,3	778	14,3	Anemia hemolítica.
131	0,8	84	2,3	8,8	290	10,5	A. congénita de Fanconi
132	0,9	80	2,8	18,0	759	22,5	A. aplástica infantil.

renal durante el primero y segundo trimestre del embarazo normal (Jimenez Diaz, 193) pero existen asimismo discrepancias sobre lo que sucede durante el último trimestre. Igualmente para algunos autores la elevación del A.U. durante este tercer trimestre y sobre todo durante la preeclampsia es uno de los signos precoces y más seguros de embarazo patológico. En este capítulo vemos ambos problemas, basados en trabajos realizados en la Maternidad Provincial (Servicio del Prof. Botella).

A).- Embarazo normal.

a).- Función renal global.

La dificultad de medir la función renal en la mujer embarazada viene expresada por diversos factores. Uno de ellos es el descrito por Assali y colaboradores (8) que consistiría en que la retención de sangre en el sistema venoso de las extremidades inferiores produciría a nivel de los osmoreceptores una antidiuresis y antinatriuresis en la cual podrían quizás intervenir el ADH y la aldosterona. También se ha demostrado por Longo y Assali (234) grandes variaciones en la diuresis debido al "espacio muerto" por distensión de las vías bajas urinarias durante el embarazo. Este espacio muerto aumentaría a lo largo del embarazo. Finalmente las variaciones del flujo urinario debido a la ingesta de líquidos, generalmente restringida en estas pacientes, (como ya discutimos en la introducción fisiológica) puede dar valores totalmente falsos en la determinación de los solutos urinarios (174, 226).

No obstante todos los autores coinciden en el hallazgo de un aumento en la función renal global a lo largo de los dos primeros trimestres del embarazo. Durante el tercer trimestre Sims y Krantz (356) encuentran un descenso en el filtrado glomerular y más marcado en el flujo sanguíneo renal con respecto a los dos primeros trimestres en que el aumento viene a ser de 50% para el filtrado glomerular y del 25% para el flujo renal. La fracción de filtrado aumentaría paulativamente hasta valores del 40 por ciento superiores a la fase no embarazada. Igualmente Lichton (231) encuentra una disminución de la excreción de sodio y agua durante las semanas finales del embarazo que atribuyen a mayor reabsor-

por el crecimiento del feto. Los estudios de de Alvarez (37) que encuentran un descenso del filtrado glomerular y del flujo renal al final del embarazo son actualmente discordantes y muy discutibles por su metódica. Sin embargo Dignam y colaboradores (91) encuentran un progresivo aumento de todos los parámetros renales a lo largo del embarazo.

A la vez se ha demostrado un descenso en sangre de todos los productos nitrogenados (urea, creatinina, etc.) que Sims (357) pone en relación con el aumento del filtrado glomerular.

Este aumento de la función renal global se ha atribuido a un aumento de la irrigación renal como expresión del aumento de volumen circulante y de actividad circulatoria (Jimenez Díaz, 193). Sin embargo, - Bucht (citado por Pollak) al medir el volumen de expulsión cardíaca lo encuentra aumentado en el 20 por ciento mientras el flujo renal medido al mismo tiempo aumenta en un 35-40 por ciento. Factores de hemodilución no parecen jugar un papel patológico en este proceso.

Como sabemos existen alteraciones hormonales durante el embarazo que podrían explicar este aumento de función. La hormona de crecimiento como demostró Gershbberg (137) eleva el aclaramiento de creatinina produciendo un aumento de función renal. Igual acción veremos puede tener la progesterona y las hormonas tiroideas (Sims, 357). Un aumento de secreción de aldosterona encontrado durante el embarazo normal (203, 253, - 405) con retención de sodio (203, 294) e hipervolemia podría explicar, - en unión de las otras alteraciones hormonales, el aumento de función renal.

b).- El ácido úrico en el embarazo normal.

Los estudios realizados por Pollak y Nettles (298) y por Sims y Krantz (356) demuestran un bajo contenido en ácido úrico en suero de embarazadas al final del embarazo. Estos estudios no son confirmados por Serre y colaboradores (351) quienes encuentran diferencias significativas entre la hipouricemia del primer trimestre y las cifras halladas a término.

La eliminación de uratos está aumentada durante el embarazo como afirma Pollak y colaboradores (295) y aunque no hay abundancia de - datos en la literatura, ellos explican este aumento por una mayor secre-

Sin embargo los resultados de Christense y Stteenstrup (67) demuestran un aumento del Cur que caó en las últimas semanas previas al parto.

c).- Estudio personal.

Hemos realizado un estudio de aclaramientos combinados en 16 enfermas embarazadas procurando situarlas en las condiciones basales descritas en el protocolo (ingesta de líquidos aumentada, exclusión de medicación). Los resultados aparecen en la tabla XXXIII.

Mientras la media de Cor y la concentración de Cr en plasma no varió de las halladas en la población normal, fué llamativo el descenso de la cifra de A.U. en suero con un aumento en el Cur y en la eliminación de uratos en 24 horas. De este modo, el cociente Cur/Cor - se elevó considerablemente (14,32 frente a 9,08 en mujeres normales).

Solamente en 4 casos se hizo repetidas determinaciones y sus resultados aparecen en la tabla XXXIV. Llama la atención que junto a un progresivo descenso de la cifra de uricemia, se ve un aumento del Cur en todos los casos. Aunque pueden existir variaciones en la recogida de orina, en termino generales estos resultados confirman las determinaciones seriadas realizadas por Sims y demuestran que el aumento en Cur es progresivo a lo largo del embarazo sin encontrarse disminuido en el último trimestre.

Igualmente confirmamos la baja uricemia de estos enfermos que puede ser en parte explicada por un aumento de filtración y de Cur pero que no descarta la posibilidad de la existencia de un mecanismo renal acelerado en la eliminación del A.U. que es diferente del comportamiento de la función renal global, tal como viene medida por el Cor. El papel que la mayor eliminación de aminoácidos (Botella y Sims), pueda tener en esta uricemia tendrá que ser definido por estudios comparativos amplios.

Sobre el valor de la determinación del aclaramiento de la creatinina en estas pacientes abogan los estudios de Bucht (citado por Sims) quien encuentra que el cociente de creatinina a inulina se aproxima a la unidad, a medida que avanza la gestación.

T A B L A XXXIII							
Embarazos normales (16 casos)							
Nº	Ser	Ccr	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor × 100	Semanas para parto pro- bable.
135	1,2	109	2,6	18,9	712	17,3	2
136	1,2	106	3,3	15,9	755	15,0	3
137	1,0	120	3,1	24,6	1,105	20,5	5
138	1,1	108	4,5	4,3	279	3,9	4
139	1,1	107	2,9	20,4	896	19,1	9
140	1,1	-	4,7	-	-	-	6
141	1,5	88	3,5	7,0	356	7,9	7
142	1,0	120	3,8	8,0	447	6,7	4
143	1,1	117	2,6	17,3	652	14,7	14
144	1,4	96	3,6	15,1	785	15,7	1
145	1,5	99	3,9	11,5	655	11,6	1
146	1,4	86	3,8	13,4	735	15,6	4
147	1,5	81	2,1	19,8	597	24,4	3
148	1,7	82	2,9	19,0	750	21,9	2
149	0,9	123	3,7	7,6	415	6,2	3
174	-	-	3,2	-	-	-	4
Media:	1,24	103,0	3,38	15,25	652	14,32	

Nº	Scr	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor × 100	Semanas para parto pro- bablo.
135	1,2	109	2,6	18,9	712	17,3	2
136	1,2	106	3,3	15,9	755	15,0	3
137	1,0	120	3,1	24,6	1,105	20,5	5
138	1,1	108	4,5	4,3	279	3,9	4
139	1,1	107	2,9	20,4	896	19,1	9
140	1,1	-	4,7	-	-	-	6
141	1,5	88	3,5	7,0	356	7,9	7
142	1,0	120	3,8	8,0	447	6,7	4
143	1,1	117	2,6	17,3	652	14,7	14
144	1,4	96	3,6	15,1	785	15,7	1
145	1,5	99	3,9	11,5	655	11,6	1
146	1,4	86	3,8	13,4	735	15,6	4
147	1,5	81	2,1	19,8	597	24,4	3
148	1,7	82	2,9	19,0	750	21,9	2
149	0,9	123	3,7	7,6	415	6,2	3
174	-	-	3,2	-	-	-	4

Media: 1,24	103,0	3,38	15,25	652	14,32
-------------	-------	------	-------	-----	-------

T A B L A XXXIV

Acido úrico y embarazo

Influencia del tiempo previo al parto
(4 casos)

Nº	Scr	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor × 100	Semanas para parto pro- bable
137	1,0	120	3,1	24,6	1,105	20,5	5
	1,3	110	2,7	27,4	1,284	24,9	2
139	1,1	107	2,9	20,4	896	19,1	9
	1,7	107	2,7	22,0	945	20,5	3
142	1,0	120	3,8	8,0	447	6,7	4
	-	-	3,3	-	-	-	1
143	1,1	117	2,6	17,3	652	14,7	14
	1,1	102	1,7	20,2	800	19,8	8

evidente en el embarazo. Al estudiar la fisiología de la placenta veremos que existe un bloqueo en el estadio terminal de la degradación de las purinas por lo que posiblemente el A.U. que aparecen en la vena umbilical sea más directamente derivada de la excreción del riñón fetal (351) que de una acción primariamente placentaria, que por otra parte se hace llamativa en la eclampsia. El aumento de la función renal global tampoco explicaría completamente los altos valores de Cur encontrados en estas pacientes. ¿Podría explicarse acaso por que los factores que o impiden la reabsorción o aumentan la secreción en la mujer normal estan en el embarazo hiperfuncionantes?. Como sabemos en el embarazo normal existe un aumento en la producción de progesterona. Si ésta tuviese una acción uricosúrica no solo explicaría la mayor eliminación de uratos, sino la retención de A.U. en la preeclampsia y las cifras de A.U. en sangre comparativas al hombre en la mujer postmenopáusia. De hecho, la determinación de pregnandiol (el principal metabolito de la progesterona excretado por la orina) en la mujer normal oscila entre 12 y 20 mg. mientras durante el embarazo sube hasta 60 - mg. (Botella). Bien se trate de mecanismos enzimáticos en un grado de hiperfunción, ya de sustancias circulantes uricosúricas que se enuentren aumentadas, estos factores deberán ser estudiados en el embarazo de un modo más completo y el papel que las hormonas puedan jugar en este manejo renal podrá ser definido en este singular estado fisiológico.

B).- Pre-eclampsia.

a).- Definición del concepto de pre-eclampsia.

Siguiendo a Botella (38) definimos las gestosis como aquellos estados patológicos maternos de caracter predominantemente metabólico, debidos a la presencia del huevo en el útero. Dentro de ellas, hemos elegido la gestosis del tercer trimestre y aquellas in lesión - predominante de órgano, esto es, la edemonoclosis. Y que viene caracterizada por los siguientes signos clínicos.

Aparición después de la 24ª semana del embarazo.

De este modo descartamos aquellos casos de hipertensión arterial que coinciden con un embarazo (pielonefritis, etc.).

b).- Etiopatogenia de la eclampsia.

Del estudio de las alteraciones encontradas durante la preeclampsia, se han deducido diversas etiologías para explicarla. Dado que muchas veces estas alteraciones son consecuencias y no causa de la misma, nuestro conocimiento de la puesta en marcha de este cuadro - está aún lejos de conocerse aunque claramente parece tratarse de los siguientes mecanismos.

1).- Disfunción hormonal: Para explicar el edema se ha medido por Zupan y colaboradores (435), por Pollak y colaboradores (298) y por McCreary (244) la actividad de la hormona antidiurética en la preeclampsia encontrándola muy aumentada en la orina y en plasma. Esto podría explicarse como indica Botella (38) más que por un aumento cuantitativo por una disminución en la destrucción de esta hormona. A favor está el dato de una mayor inactivación de la hormona antidiurética a partir de un presunto enzima placentario descrito por Eglin y Jessiman (106) en el embarazo normal. Si este poder enzimático se aboliese se explicaría el edema del embarazo y la preeclampsia. Sin embargo, el hecho de haberse descrito casos de eclampsia en enfermas con diabetes insípida quita valor a estos hallazgos.

Intentando aunar los datos de edema e hipertensión se ha revisado la concentración de aldosterona y su eliminación en estas enfermas. Rinsler y Rigby (317), Martin y Mills (253) y Kumar y colaboradores encuentran una gran secreción de aldosterona durante el embarazo y en la preeclampsia los niveles de esta hormona descienden a valores normales. En el embarazo normal, la mayor producción de aldosterona tendría por objeto compensar la gran cantidad de progesterona producida por la placenta y en parte como respuesta a la necesidad de mantener un balance de sodio positivo. Como sabemos la progesterona produce un aumento de eliminación de sodio (253), Sin embargo porqué esta eliminación de aldosterona está disminuida no ha sido aclarado. No obs

eclampsia.

Otros esteroides se encuentran presentes en la preeclampsia y para Thomas y Flynn (388) un aumento en la secreción de cortisol podría explicar este trastorno. Los hallazgos de Kólblova y su grupo (204) sobre la ausencia de eliminación de dehidrospiandrosterona en la eclampsia y el papel de esta hormona en el metabolismo del A.U. serán comentados en otro lugar pero no nos parece tengan valor etiológico, alguno. Botella comenta el aumento de hormonas tiroideas en la preeclampsia.

La concentración de sodio y agua en el embarazo normal y - patológico ha sido ampliamente estudiada por diversos autores. Así, Kumar y colaboradores (203) encuentran durante el embarazo normal una tendencia a la disminución del sodio intracelular mientras estaría umentada en la preeclampsia. Los mismos resultados son obtenidos por Plentl y Gray (294). Más aún, tras sobrecargas intravenosas de sodio Chesley y su grupo (66) pusieron en evidencia en la preeclampsia una alteración - tubular compatible con un aumento de reabsorción tubular como mayor retención del sodio administrado.

Frente a estos datos, los estudios realizados con Na-24 de MacGillivray y Buchanan (245) no demostraron diferencias en la reten-ción del sodio entre embarazadas normales y preeclampsias. Y Robinson (318) logró hacer reventar preeclámplicas con la adición de sal en las comidas.

2).- El factor isquémico: Los estudios anatomopatológicos de Botella han demostrado la existencia de infartos blancos y rojos en la placenta de eclámpicas y estudios experimentales de Berger y Cavanagh (29) han puesto de manifiesto el factor de la isquemia placentaria como condición decisiva en la producción de la eclampsia. Distinguen un reflejo neurogénico al producir una isquemia placentaria transitoria - que causa un aumento paroxístico de la presión arterial de un "factor humoral" existente tras la isquemia crónica. Este factor persiste tras extirpar los riñones por lo que deducen que no es de origen renal sino de origen placentario.

crito la existencia de histaroronina, un péptido con poder vasoconstrictor. En la sangre de mujeres eclámpicas estos autores (184) han encontrado dos tipos de sustancias, la histerotonina por un lado y un péptido parecido a la renina que no aparecía en embarazadas ni mujeres normales. El valor de estos hallazgos explicaría los síntomas de la toxemia aunque las causas de su precipitación permanecen aún a oscuras. Sin embargo, la hipoxia podría ser un factor importante en el desordenamiento de todo el cuadro (229). Junto con esto, podría existir una ausencia de vasopresinasa, un enzima que se encuentra aumentado en embarazos normales (235).

3).- Otros hallazgos: Senior y colaboradores (350) han encontrado un aumento de 5-hidroxitriptamina en toxemia de embarazo sin poder atribuir su caracter primario o secundario.

Por otra parte, Wagner y colaboradores (397) han encontrado una actividad inmunológica aumentada en las preeclámpicas demostrando la existencia de autoanticuerpos organoespecíficos en estas enfermas. Igualmente la explicación por Friedberg (127) de que la eclampsia es un fenómeno de Schwartzman tendería a dar un valor inmunoprodutor a esta enfermedad. Ultimamente Botella (38) cree que se trataría de la tercer fase del síndrome general de adaptación de Selye.

c).- Consecuencias metabólicas y morfológicas de la eclampsia.

Independientemente de las alteraciones placentarias con su alteración hormonal (disminución de progesterona y estrógenos y aumento de gonadotropina coriónica y de Doca) y su acción tóxica (desprendimiento de aminos y tromboplastina), la preeclampsia afecta a todo el organismo y sus funciones metabólicas.

Existe una cetosis, alteración del metabolismo nitrogenado con un aumento en la eliminación de aminoácidos (preferentemente histamina y guanidina), así como mayor eliminación de amoniaco, (Botella) y por desglucogenización hepática una acidosis con aumento en la producción de ácido láctico (338), disminuyendo la concentración de piruvato.

que se han visto en estas enfermedades (223).

El aumento en histerotonina podría bloquear la secreción de aldosterona al propio tiempo que provocar una acción presora (229). A su vez la hipertensión arterial cerraría el círculo de hipoxia e isquemia a la vez que podría estimular la secreción de renina del aparato yuxtaglomerular.

Todo ello abocaría a una alteración en la función renal - con disminución de la filtración glomerular y del flujo renal con aumento de la reabsorción para el sodio y agua (5) a la que vez daría alteraciones difusas en la función excretora que han sido definidas - por Botella como "riñón perezoso".

Mientras el papel del riñón en la patogénesis de la eclampsia permanece oscuro, como ha revisado Sims (357), las alteraciones estructurales han sido estudiadas por Pollak y Nettles (295) y Dennin y colaboradores (89), quienes han hecho una correlación entre estudios - de biopsia renal, el cuadro clínico y las alteraciones bioquímicas. Posteriormente Altchek (4) ha estudiado biopsias con el microscopio electrónico demostrando además de alteraciones glomerulares y constricción capilar, la existencia de células intercapilares que podrían ser las productoras de sustancias presoras. Estas alteraciones aparecerían ya en la preeclampsia moderada y explicarían la disminución del flujo glomerular.

d).- Acido úrico y preeclampsia.

1).- La placenta y el A.U.: Serr y colaboradores (351) estudiando las concentraciones de A.U. en líquido amniótico, sangre fetal y sangre materna demostraron que frente al concepto de que el líquido amniótico es idéntico al plasma de la madre, el A.U. estaba más alto en el primero deduciendo que el A.U. procedía del riñón fetal. Al encontrar en los partos precoces, una concentración de A.U. en líquido amniótico más baja que en partos a término, lo explicaban o por falta de conexión anatómica del embrión al saco amniótico o por falta de eliminación de A.U. por el riñón fetal inmaduro. A la vez el estudio de la uricemia en

nacidos por Christiamson y Honphson (68) han permitido demostrar una gran cifra de A.U. al nacer que va desapareciendo a lo largo del primer año - de vida.

El estudio de alantoína (como producto principal del metabolismo purínico) en ratas realizado por Morgan y Hanson (267) ha demostrado un aumento del "turnover" de los ácidos nucleicos durante la fase final del embarazo y lactancia. Estos autores también creen que la alantoína procedería principalmente del feto y que su paso a la circulación materna se realizaría por simple difusión. Así la elevación del A.U. encontrada en el tercer trimestre del embarazo (y no confirmada por nosotros) correspondería al crecimiento fetal.

Un estudio detenido del metabolismo de los ácidos nucleicos en la placenta humana ha sido realizado por Hayshi y Baldrige (168) - quienes han demostrado que la hipoxantina es el producto final de los nucleóido y nucleosidos degradados en la placenta humana, ya que esta - carece de xantino oxidasa.

2).- Causas de la hiperuricemia en preeclampsia: Para Pollak y Nettles (295,296) y para Lancet y Fisher (207) éste sería uno de los signos precoces de la preeclampsia, mientras otros autores como Treadwell y Dixon (392) y Dennis y colaboradores (89) creen que no se trata de un signo específico ni de presentación uniforme. Por otra parte, con objeto de prevenir la retención de líquidos actualmente se usan las tiazidas como profilácticas de la preeclampsia, las cuales al producir una retención de A.U. (320, 354) pueden falsear aún más estos resultados.

Además en todo el tejido necrótico y como se ha demostrado en el infarto de miocardio (Schwede y colaboradores, 338), al existir una destrucción celular existiría un aumento de A.U. y una hiperleucocidemia.

El ácido láctico, mientras en el embarazo normal como han - demostrado Rooth y Wilsson (321) y Friedman y colaboradores (128) no es el producto terminal más importante del metabolismo fetal ni juega un - papel importante en la acidosis metabólica maternofetal, en la preeclampsia

nivel tubular renal impediría la secreción de A.U. (274, 428) al igual que se ha demostrado ocurre en la intoxicación por alcohol etílico - (103, 232, 233) y en la glicogenosis hepática (180, 188).

La disminución de la función renal global a su vez llevaría consigo una mayor reabsorción tubular de A.U. (28, 56, 117). A esta retención de A.U. contribuiría la lesión renal celular que solo - ocasionalmente llega a ser irreversible (Treadwell y Dixon, 392).

El papel que la dehidroepiandrosterona, a través de su inhibición en la generación de TPHE (205) y por lo tanto actuando sobre el metabolismo íntimo del A.U. como ha propuesto Kólblova y colaboradores (204) deberá ser estudiado en un mayor número de enfermas para poder ser valorable.

Aunque Pollak y Nettles (295) han querido encontrar una relación entre la elevación del A.U., las alteraciones anatomopatológicas renales y el cuadro clínico, no se puede dar un gran valor a estas cifras dado que se han descrito muchos casos de toseмия y pre-eclampsia con cifras normales de A.U. en plasma (89, 392).

Las enfermas gotosas raramente quedan embarazadas, pero si esto ocurre presentan una mejoría en su cuadro articular con la desaparición de los episodios agudos, que reaparecen nuevamente en el puerperio o tras el aborto. Esto ha conducido a pensar que la folioulina tiene un efecto inhibitor sobre la gota (102). Aquí podría relacionarse la mejoría clínica observada por Harañon (248) en los gotosos durante el tratamiento con esta hormona y el hecho de la ausencia de gota en la enfermedad de Addison.

El papel que la progesterona pueda tener sobre la eliminación de A.U. por el riñón, así evitando uno de los factores responsables de la puesta en marcha del ataque agudo de gota, queda señalado en el epílogo de esta tesis.

e).- Estudio personal.

Con los criterios clínicos apuntados al comienzo de este apartado y siguiendo las técnicas estandarizadas en el protocolo pa-

resultados en la tabla XXXV. La cifra tan alta hallada con respecto a la incidencia real de la preeclampsia (6,4 por ciento en la estadística de Botella) se debe a que este estudio se realizó muy intencionalmente sobre este tipo de enfermas.

Tanto la cifra de creatinina en sangre como el aclaramiento de creatinina estuvieron disminuidos en todos los casos. La cifra de uricemia la encontramos elevadas a niveles superiores a 4,61 mg. - (media de mujeres normales) en 8 de los 12 casos y en 3 de ellas la hiperuricemia fué significativamente elevada. El Cur estuvo disminuido en todos los casos menos en dos. Igualmente encontramos una disminución en la eliminación total de uratos. El cociente Cur/Ccr estuvo en los límites altos de la normalidad demostrándose así que la disminución de la función global renal juega un papel fundamental en este proceso. Aquí junto a un defecto en la filtración glomerular, la abolición de la secreción de A.U., posiblemente a través del ácido láctico, explicaría este cociente normal. De este modo y confirmando los trabajos de Pollak y Nettles (295) la disminución del Cur fué proporcionalmente más importante que la encontrada en el Ccr, hecho ya apuntado por Friedberg (117).

En ninguno de nuestros casos encontramos signos clínicos de gota ni alteraciones articulares sintomáticas de este proceso. De este modo la hiperuricemia queda una vez más desligada del cuadro articular como hemos indicado repetidamente. En la literatura mundial, aunque hay casos de asociación de gota a embarazo (19, 218, 409) siempre se trataba de gotosas previas, y siempre en asociación a una nefropatía gotosa preexistente.

f).- Conclusiones.

Se revisan las relaciones entre el A.U. y el embarazo normal presentando 16 casos de embarazadas a las que se les ha practicado pruebas de aclaramiento renal. En ellas se encuentra junto a cifras bajas de A.U. en sangre un aclaramiento de A.U. elevado, alta eliminación de A.U. por la orina y elevación del cociente Cur/Ccr. Este aumento del

T A B L A XXXV							
Pre-eclampsia (12 casos)							
Nº	Scr	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor × 100	Semanas para parto probable
150	2,0	52	8,8	6,1	789	11,9	Termino
151	1,3	91	9,1	2,5	289	2,7	10
152	1,3	80	4,4	1,1	168	1,4	Termino
153	1,6	68	4,4	7,8	497	11,5	2
154	1,9	58	7,7	2,9	318	5,0	5
155	1,3	74	4,4	16,3	1.004	22,0	1
156	2,1	44	6,2	6,4	570	14,5	3
157	1,3	83	5,3	6,5	498	7,8	4
158	1,3	82	4,1	9,2	537	11,2	Termino
159	2,1	44	6,2	6,4	570	14,5	Termino
175	-	-	6,2	-	-	-	Termino
176	-	-	4,9	-	-	-	1
Media: 1,62 67,6 5,97 6,52 514 10,25							

Pre-eclampsia
(12 casos)

Nº	Ser	Cor	Sur	Cur	Eliminación en 24 horas	Cur/Cor × 100	Semanas para parto probable
150	2,0	52	8,8	6,1	789	11,9	Termino
151	1,3	91	9,1	2,5	289	2,7	10
152	1,3	80	4,4	1,1	168	1,4	Termino
153	1,6	68	4,4	7,8	497	11,5	2
154	1,9	58	7,7	2,9	318	5,0	5
155	1,3	74	4,4	16,3	1.004	22,0	1
156	2,1	44	6,2	6,4	570	14,5	3
157	1,3	83	5,3	6,5	498	7,8	4
158	1,3	82	4,1	9,2	537	11,2	Termino
159	2,1	44	6,2	6,4	570	14,5	Termino
175	-	-	6,2	-	-	-	Termino
176	-	-	4,9	-	-	-	1

Media: 1,62 67,6 5,97 6,52 514 10,25

la evolución de su embarazo.

Mientras un aumento en el flujo renal puede explicar en parte estos resultados se apunta la posibilidad de un mecanismo uricosúrico existente normalmente en la mujer e hiperfuncionante durante el embarazo.

Se revisan el papel de la placenta en el transporte del A. U. fetal, las teorías existentes para explicar la preeclampsia, los cambios hormonales y metabólicos así como el valor atribuido a la uricemia como signos precoz de la preeclampsia. Estudios de aclaramiento renal en 12 casos de preeclampsia permiten confirmar la existencia de hiperuricemia (aunque no constante), disminución significativamente - valorable del Cur y de la eliminación de A.U. por la orina sin cambios significativos en el cociente Cur/Cor lo que hace pensar que existe - selectivamente una alteración para el manejo del A.U. por el riñón de estas enfermas. Si esta alteración es debida al aumento del ácido láctico o por una disminución en la función uricosúrica normalmente encontrada en mujeres y acelerada en el embarazo normal, estos resultados no permiten dilucidarlo.

-----oO-----

la gota se asocian dos incidencias: El gen gotoso y la hiperuricemia. El papel jugado por el riñón consistiría en matizar esta asociación - al actuar sobre el segundo factor.

1).- El gen gotoso.

Entendemos por tal, una especial "disrreacción" heredable del sistema conjuntivo (preferentemente articular) ante el depósito - de cristales de ácido úrico u otras sustancias (calcio, oxálico, etc), por un acúmulo de leucocitos con propiedades fagocitarias disminuidas, aumento de la temperatura local y formación de un exudado (242, 345); secundariamente puede dar lugar a una respuesta general del organismo, consistente en fiebre, aumento de la velocidad de sedimentación eosinofilia, etc (12). Aún no se conoce como se pone en marcha este proceso, aunque la hipótesis de una solubilidad anormal del A.U., propuesta hace años por Jiménez Díaz (189), parece cada vez más probable. El papel jugado por excesos alimenticios, traumatismo, accesos febriles, etc. aún no los conocemos; aunque debe ser a través de un aumento del A.U. sanguíneo, tal como hoy sabemos ocurre tras la ingestión de alcohol, mediado por la formación de ácido láctico (233).

Sobre la crisis aguda de gota y sus mecanismo productores, es difícil sacar conclusiones a partir de nuestros resultados aunque estudios inmunológicos y un conocimiento más profundo del modo de actuar de los fármacos que yugulan el ataque agudo ayudarán a definir - si existe un desencadenamiento alérgico.

La inyección de cristales de A.U. en el tejido articular (como los realizados por Seegmiller y otros, 346, 242) serviría para estudiar el factor disrreactivo en portadores del gen gotoso, a la vez que inyecciones de otros cristales no úricos (y posiblemente tiazidas) podrían poner de manifiesto, la inespecificidad de dicha respuesta.

Esta "disrreacción" puede bloquearse de un modo inespecífico por medicamentos tales como el ACTH, los esteroides corticales, los antiflogísticos y la colchicina (331, 398). Los mecanismos a través de los cuales actúan estas sustancias, permanecen aún desconoci-

de A.U.-leucositosis. Por otra parte Selye (349) intenta explicarlo - como una modificación de la reacción general del organismo, a través - de un estímulo hipofiso-cortical.

Este modo de reaccionar se hereda como un gen recesivo de poca penetrancia.

La herencia permitiría así reconocer formas homocigotes y heterocigotes. Solamente los primeros presentarían ataques agudos - articulares. La incidencia de los segundos sería mucho más frecuente y no tendrían manifestaciones articulares, pudiendo actuar solamente como portadores.

De este modo se explica la ausencia de antecedentes familiares positivos en un gran número de gotosos. Si este gen tiene una mayor incidencia en varones, no ha sido hasta ahora determinado, aunque definitivamente no parece tratarse de un gen ligado al sexo (373).

Para manifestarse este gen necesita de un "activador o activadores". La naturaleza de los mismos permanece desconocida hasta el momento pero la hiperuricemia parece ser el más importante, aunque no el único.

Al tratarse de una respuesta inespecífica, otros cristales pueden provocar este mismo fenómeno así explicando los casos descritos como "pseudogota" (59, 243) en el seno de nefropatías crónicas con normouricemia y debidos a depósitos de calcio (109, 355), ácido oxálico. Igualmente se explicarían los estudios en que se demuestran depósitos de A.U. en tendones articulares sin síntomas de gota y que la inyección intra-articular de A.U. produzca ataques agudos aunque no sistemáticamente (355).

Si muchos cuadros normouricémicos artríticos pueden caer dentro de este concepto de gota permanece abierto a la especulación; aunque indudablemente muchas afecciones articulares de oscura etiología y que mejoran con esteroides en el seno de nefropatías y otras enfermedades sistematizadas podrían definirse como "reacción gotosa" - (aunque la sintomatología típica de podagra no sea la localización más

do articular.

2).- La hiperuricemia.

A).- Hiperuricemias de hiperproducción: Entendemos por ta les aquellos estados en que hay una mayor formación de A.U. a partir de precursores de metabolismo del mismo. Según el origen de dichos precursores podremos separar dos subgrupos dentro de este apartado:

1º).- Unas veces se trata de un metabolismo normal acelerado por alteración disenzimática a través del cual aminoácidos precursores irían a formar parte de la molécula del A.U. de un modo desordenado. Mientras para unos, como Gutman (163) se trataría de un defecto en glutaminasa, otros como Wyngaarden (194) y Seegmiller (343) lo situa ran a nivel del fosforibosilpirofosfato, un mediador obligado en el metabolismo de las purinas.

Esta disenzimia metabólica sería a su vez igualmente hereditaria, explicando así los casos descritos de hiperuricemia familiar. La incidencia genética de esta anomalía no está hasta ahora definida ya que no se han hecho un número suficiente de estudios con técnicas isotópicas para definirlo.

2º).- Otras veces se trata de una hiperdestrucción celular, como sucede en las enfermedades hematológicas y en los procesos tumorales en tratamiento antitumoral. En todos estos casos, existe una hiperuricemia secundaria que suele desaparecer una vez solucionado el proceso principal. Ya que es debida a un mayor aporte de ácidos nucleicos - que por degradación dan lugar a la formación masiva de A.U.

B).- Hiperuricemias de origen renal: El riñón juega un papel indudable en la eliminación de A.U. del organismo y cuando esta función falla dará lugar a una hiperuricemia por retención.

1º.- Unas veces es secundaria a un fracaso en la función renal global. Esto es lo que sucede en las nefropatías crónicas en un estado más o menos terminal. Igualmente durante el fracaso renal agudo - puede presentarse hiperuricemias que responden al tratamiento de la enfermedad de fondo. Estas hiperuricemias suelen coincidir con una producción

para la reabsorción y/o secreción de A.U.. En estos casos, existiría - una menor eliminación de uratos con hiperuricemia secundaria, ya por - aumento de la reabsorción ya por disminución de la secreción. Este punto está aún lejos de ser aclarado.

a').- El defecto tubular puede ser congénito y posiblemente heredable, (aunque esto debe ser demostrado tras un estudio sistemático en gran número de familias) dando lugar a la hiperuricemia con - normoexcreción o hipoxcreción de A.U. con marcada disminución del aclaramiento de A.U. y elevación del cociente Cur/Cor. Si este trastorno no es debido a una falta de glutamina renal, como apunta Gutman, futuros estudios en tejido renal podrán confirmar esta hipótesis.

b').- Diversos fármacos, siendo los más conocidos, los diuréticos tiazídicos pueden competir con la secreción de A.U. a nivel tubular, dando lugar a este tipo de hiperuricemias. El carácter renal de esta hiperuricemia puede estar favorecido, según algunos autores, por un trastorno asociado en el metabolismo del A.U. Estudios con tiazidas etiquetadas ayudaran a separar ambos componentes.

3).- Papel del riñón en la eliminación de A.U.

Ya hemos visto el papel jugado por el riñón en la producción de hiperuricemias por retención.

Por otra parte, existe una compensación de los mecanismos - tubulares renales para eliminar la sobrecarga hiperuricemia ocasionada a nivel del glómerulo, tal como ocurre en algunas nefropatías en las que se encuentra una desproporción entre el Cor y la eliminación de uratos.

Otras veces la compensación eliminadora del riñón podría - dar lugar a cifras normales de A.U. en sangre, a pesar de existir una hiperuricemia potencial metabólica. Esto ocurre tras el tratamiento con uricosúricos en los que el bloqueo de la reabsorción tubular permite un aumento en el Cur y en la eliminación total de uratos.

Nuestros estudios permiten deducir un diferente patrón de - eliminación renal del A.U. en la mujer con respecto al hombre y dentro de ella, según el estado hormonal, encontramos diferencias entre fertili

A.U. en sangre, permanecen hasta la actualidad desconocidos, aunque datos indirectos permiten suponerlo. Así durante el embarazo, en que la placenta produce mayor cantidad de progesterona encontramos una hiperuricemia marcada con alta eliminación de A.U. por la orina. Frente a esto, la falta de eliminación de progesterona en la preeclampsia (como ha sido demostrada por Botella y otros autores) explicaría la hiperuricemia, aunque en este caso particular otros metabolitos, como el ácido láctico, parece jugar un papel importante. No obstante el hecho de que durante la menopausia, la actividad progesterónica esté reducida explicaría que las cifras de A.U. en estas mujeres sean superponibles a los valores de uricemia encontrados en hombres de idéntica edad. De este modo sería fácilmente explicable porque en la mujer aparece la gota clínica tras la menopausia.

El futuro de estas investigaciones llevará a precisar, mediante el estudio de función renal en mujeres en diversos estadios de su función ovarica, si la progesterona u otra hormona son los responsables de esta acción uricosúrica. La administración de hormonas femeninas a varones gotosos y en mujeres postmenopáusicas, y a la vez, estudios "in vitro" definirán el papel jugado por estas hormonas en el metabolismo intramolecular del A.U., para tratar de descartar un componente extrarenal a este proceso.

4).- Clasificación etiopatogénica de la disrreacción gotosa (Tabla XXXVI).

a).- Gota hiperexcretora e hiperproductora: Sería aquella en que se asociara el gen homocigote gotoso a una alteración genética de hiperproducción, a partir de los aminoácidos precursores del metabolismo del A.U.

b).- Gota normoexcretora: Se trataría de la asociación del gen homocigote gotoso con un defecto tubular, por el cual el riñón reabsorbe más y/o elimina menos del A.U. filtrado a través del glomérulo. Si esta alteración es congénita o debida al depósito de A.U. es difícil deducir dado que cuando se estudian a estos enfermos llegan a una fa-

vección de hiperuricemias secundarias (diabéticas o secundarias con ácido ribonucleico) ayudarán a definir las bases genéticas de esta asociación. En este apartado la producción metabólica de A.U. sería normal, debiendo previamente descartar el papel que otros metabolitos (ácido láctico, colesterolina, etc.) pueden jugar en la excreción de A.U.

c).- Gota en fase renal: Entendemos por tal la nefropatía que acompaña a la gota clínica y que es secundaria al depósito de cristales de A.U. en los tubulos con fenómenos reactivos vasculares y signos de nefritis intersticial. Este estadio terminal puede corresponder a todos los tipos de gota y en esta fase es difícil poder definir el carácter normal o hiperexcretor de la hiperuricemia ya que existe asociado un componente de retención. Cronológicamente la nefropatía aparece años más tarde que la clínica articular. Sin embargo, al ser secundaria a la hiperuricemia y no al trastorno genético, en ocasiones la hiperuricemia puede cursar asintomática dando lugar a la aparición de ataques agudos articulares después de descubierta la nefropatía.

El estudio de los aclaramientos renales comparados y más específicamente el estudio isotópico con A.U.-C-14, pueden definir en cierto modo la etiopatogenia de la hiperuricemia, y el papel jugado por la retención.

d).- Gota asociada:

1º.- A procesos hematológicos: En este caso el gen gotoso iría asociado a una mayor producción de A.U. secundaria a una destrucción celular.

2º.- A enfermedades renales: Aquí el gen gotoso iría unido a una hiperuricemia de retención. Otras veces, se trataría de gotas en las que el factor de activación no sería el A.U. sino el ácido oxálico, calcio, etc. Dando lugar a reacción gotosa no úrica o "pseudogota". Únicamente un estudio sistemático de las articulaciones afectas y del exudado articular, junto con un amplio criterio, pueden llegar a definir este proceso.

3º.- A medicación que altera la función tubular: En este caso una hiperuricemia adquirida unida al gen gotoso pondría de manifies-

LA HIPERURICEMIA Y SU RELACION CON LA GOTA, INCLUYENDO EL PAPEL JUGADO POR EL RIÑON

HIPERURICEMIA DE HIPERPRODUCCION			HIPERURICEMIA DE ORIGEN RENAL		NORMOURICEMIA		
GEN	Por disenzimia metabólica genética (?)	Por destruc ción ce lular.	Por alteración de la fun- ción renal global.	Por alteración tubular		Con función renal - altera- da.	Con función renal - normal.
GOTOSO				Genética (?)	Adquiri- da (dro- gas)		
H O M O Z I G O T E S	GOTA	GOTA	GOTA	GOTA	GOTA ASO	GOTA	GOTA
	HIPER	ASOCIA	NEFROPA-	NORMO-	CIADA A/	NO URI	PROTEGI
	PRODUC	DA A -	TICA	EXCRETO	LA ADMI-	CA O -	DA.
	TORA.	HEMOPA		RA.	NISTRA- CION DE/ MEDICA- MENTOS.-	PSEUDO	
		TIAS				GOTA	
H E T E R O Z I G O T E S	FAMILIA			FAMILIA	HIPER-	ENFERME	FAMILIA
	RES DE	HIPER-	HIPER-	RES DE	URICE-	DADES -	RES DE
	GOTOSOS	URICE-	URICE-	GOTO--	MIAS -	RENALES	GOTO--
		MIAS -	MIAS -	SOS.	SECUN-	SIN	SOS
	SECUNDA	SECUNDA			DARIAS	HIPER-	
	RIAS A/	RIAS A/			A	URICE-	
		ENF. HEMA	ENFER-		DROGAS		
N O R M A L E S	HIPER-			NORMA-		MIA.	N
	URICEMIA	TOLOGICAS MEDA		LES HI	QUE		O
	FAMILIAR	Y	DES RE	PERURI	AFECTAN		R
	ESENCIAL	TUMORES	NALES.	CEMI--	EL TUBO		M
				COS.-	RENAL		A
				NORMO/			L
				EXCRE-			E
				TORES.			S

cer el gen gotoso larvado en pacientes homocigotes, a la vez que un estudio isotópico de estas sustancias por una parte y la inyección articular de estos medicamentos por otra, ayudaran a definir la reacción gotosa y su papel en el metabolismo del ácido úrico.

e).- Gota protegida.

En la mayoría de los casos la gota cursa en fases asintomáticas y normouricémicas. Descartada la normouricemia por medicación uricosúrica, el riñón juega un papel de primera magnitud en la prevención de la elevación de A.U. en sangre.

Si esta acción falla (como es el caso de la insuficiencia renal global o tras medicación diurética) se hará manifiesta la gota larvada y genéticamente condicionada.

Por la acción uricosúrica de las hormonas femeninas se explicaría la rareza de aparición de la gota femenina premenopáusica, - puesto que aún portadoras de un gen gotoso homocigote, en estas mujeres impediría la aparición de hiperuricemia.

f).- Familias no gotosas.

Aparte de los homocigotesportadores del gen gotoso y que pueden ponerse de manifiesto, independientemente del sexo, en presencia de un factor hiperuricémico (cualquiera que fuese su etiología), existiría un mayor grupo de familias heterocigotes que nunca presentarían manifestaciones articulares.

Solamente tras este estudio mantenidos a través de diversas generaciones y analizando el factor de hiperproducción y el factor renal de retención por alteración tubular o bien tras la producción de hiperuricemias secundarias por medicamentos, podremos definir la incidencia de este gen, así como su carácter positivo.

De este modo reconoceríamos tres tipos de familiares heterocigotes para el gen gotoso: Aquellos en que se asocia una hiperuricemia por hiperproducción, aquellos con hiperuricemia por hipoexcreción y un tercer grupo mas numerosos normouricémicos sin trastornos - ni en la producción de A.U. ni en su eliminación renal.

cisaran en el futuro posibles alteraciones que puedan explicar la incidencia gotosa y la hiperuricémica en una enfermedad tan apasionante como desconocida.

-----oOo-----

de ácido úrico (A.U.) en sangre, eliminación total de uratos en 24 horas, aclaramiento de A.U. y cociente Cur/Cor en sujetos normales varones y hembras. Para hombres, la media corresponde a 5,51 mg. de A.U. en sangre, 4,79 mg. de eliminación diaria de A.U. por la orina, el Cur es de 6,94 cc/min y el cociente Cur/Cor 6,56. En mujeres, la media corresponde a 4,61 de A.U. en sangre, el valor de la eliminación de uratos en orina es de 617 mg. en 24 horas, el Cur 4,61 cc/min y el cociente Cur/Cor: 9,20. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores en la literatura mundial.

2.- El flujo urinario (cc/min) influye en la eliminación de A.U. por la orina. A flujo menor de 1,5 cc/min, existe una retención que hace falaces los resultados obtenidos en los parámetros estudiados.

3.- Existen diversos fármacos que alteran la excreción de A.U.. Nosotros hemos revisado dos nuevos diuréticos, Politiazida y Brindix, demostrando una hiperuricemia, estadísticamente significativa.

4.- Al plantear la base renal de la gota, se hace una estadística de los diversos métodos utilizados para demostrar dicha anomalía, presentando 32 pacientes estudiados con sobrecarga por vía oral de ácido ribonucleico. Los resultados no ayudan a definir el trastorno tubular, ya que los Cur en gotosos son superponibles a los encontrados en los pacientes controles.

5.- En los enfermos gotosos con función renal normal, se pueden distinguir dos grupos: normoexcretadores, que presentan una mayor reabsorción de A.U. con una menor excreción tubular neta, siendo ésta la causa del bajo aclaramiento del A.U.. Y los hiperecretadores, que presentan los parámetros de función renal idénticos a los obtenidos en el grupo normal, por lo que se puede descartar una anomalía tubular renal, situando la etiopatogenia de su hiperuricemia a un nivel metabólico.

6.- Entendemos por "nefropatía gotosa", la lesión renal asociada a una gota clínica conocida. En ella, la eliminación de uratos está dentro de límites normales con un cociente Cur/Cor discretamente

tos muy disminuida con un cociente Cur/Cor sumamente elevado. Los estudios de función renal permiten separar ambos tipos de gota.

7.- La gota femenina, sigue en líneas generales, los patrones encontrados en la población gotosa. Al analizar los resultados obtenidos en los sujetos normales, encontramos un comportamiento renal - diferente entre la población masculina y femenina, caracterizada por un Cur y una eliminación de uratos más elevado en la mujer, pudiendo - ser esta la causa de la cifra de A.U. en sangre más baja. Por otra parte, en la mujer gotosa con función renal normal, el comportamiento renal para el A.U. tiende a semejarse al encontrado en el hombre. De aquí concluimos que factores hormonales y/o tubulares son la causa de la menor incidencia de gota en la población femenina, ya que el riñón puede actuar preservando la aparición de la hiperuricemia, uno de los factores fundamentales en la gota clínica.

8.- La gota inducida por diuréticos presenta características especiales, siendo la más llamativa, la clara participación renal con bajo Cur y una eliminación baja de A.U. por la orina. Llama la atención la alta incidencia de presentación femenina, lo que hablaría de una anulación de la función protectora renal como causa coadyuvante en la presentación de la gota.

9.- Al estudiar la litiasis úrica pura concluimos que no existen ninguna alteración metabólica que explique la incidencia de la litiasis, por lo que creemos que solamente intervienen factores renales locales en la aparición de la misma.

10.- La litiasis úrica asociada con gota va unida a una hipereliminación de A.U. por la orina, junto con mayor acidez de la misma. Estos factores más el grado marcado de insuficiencia renal global pueden explicar esta asociación.

11.- Al repasar la epidemiología de la gota y de la hiperuricemia, se presentan 8 familiares de pacientes gotosos que muestran resultados superponibles a los obtenidos en la población normal, llamando la atención que en 3 de ellos encontramos una clara hiperuricemia.

biosíntesis del A.U., puede poner de manifiesto la alteración metabólica en los gotosos hiperproductores, sobre todo, si se analiza a la vez que la eliminación urinaria de A.U., la concentración de NH_3 .

13.- Se revisa en 9 gotosos, la acción uricoúrica de la fenilpirazona, confirmando no solo la disminución de la uricemia y el aumento en la eliminación total de A.U. sino también, y sobre todo en tratamientos a largo plazo, una mejoría evidente de la función renal global.

14.- El estudio de una diálisis peritoneal realizada en un enfermo gotoso con fracaso renal crónico, nos ha permitido analizar las indicaciones y posibilidades de este nuevo método terapéutico, en las fases finales de la nefropatía úrica.

15.- Al revisar 15 casos de artropatías no gotosas, encontramos patrones renales totalmente superponibles a los encontrados en la población normal. Creemos que este tipo de estudios permite una ayuda eficaz en el diagnóstico diferencial clínico de estos procesos, con la gota articular.

16.- Confirmamos la existencia de hiperuricemia en pacientes con nefropatía ~~médica~~ sin cuadro articular, deduciendo que se debe a un defecto global glomerular y tubular. Al comparar con los dos tipos clínicos de gota y afectación renal encontramos importantes diferencias, ya que en estos últimos existen mecanismos de compensación tubular, posiblemente a través de una secreción tubular aumentada, y debido a la sobrecarga crónica hiperuricémica en estos pacientes.

17.- Al revisar enfermedades primariamente tubulares, encontramos una hipouricemia con aumento del aclaramiento de A.U. y del cociente Cur/Cor por un defecto de reabsorción tubular en un caso de diabetes renal y en cinco de enfermedad de Wilson. En dos de estos últimos, hemos puesto de manifiesto el trastorno de la reabsorción tubular al provocar una inhibición de la misma con un uricosúrico. Mientras en un sujeto normal control, la administración de fenilpirazona produjo un aumento del 400 por ciento en el cociente Cur/Cor , en los casos estudiados este aumento solamente fué del 141 y 128 por ciento, respectivamente.

tivas y en 3 casos de anemia, la existencia de hiperuricemia y de un aumento en la eliminación de uratos, a través de una mayor hiperdestrucción celular. Esto se puso aún más de manifiesto en los casos tratados con agentes antiblásticos.

19.- Se estudia un caso de hemoglobinuria paroxística nocturna, en que se pudo demostrar durante la fase aguda, con estudios fraccionados, una mayor eliminación de uratos durante la noche que durante el día. Estos resultados se normalizaron en la fase asintomática.

20.- Se estudian 16 casos de embarazadas en diversos estadios cronológicos, encontrando una hipouricemia con una alta eliminación de uratos, este aumento así como el del Cur, se vió ser progresivo al estudiar 4 casos en fases diferentes de la evolución de su embarazo. Mientras un aumento del flujo renal puede explicar estos resultados, se apunta la posibilidad de un mecanismo uricosúrico, existente en la mujer normal y aumentado en el embarazo, y que creemos puede estar en relación directa con la producción de hormona progesterónica.

21.- En 12 casos de preeclampsia encontramos hiperuricemia y disminución de la función renal así como de la eliminación de A.U. Esta alteración puede igualmente explicarse por los cambios hormonales existente durante la preeclampsia con variaciones de la función renal para la eliminación del A.U.

22.- En el epílogo, se estudian las diversas causas de la hiperuricemia y el papel jugado por el riñón. Basados en los resultados aportados a lo largo de esta tesis y en la revisión bibliográfica se apunta la posibilidad sobre la existencia de un gen gotoso que, latente en algunos casos, puede ponerse de manifiesto al faltar el papel protector renal en la eliminación de A.U. De este modo unitario se intenta explicar los diversos tipos de gota descritos en la clínica humana, a la vez que la relativa independencia entre la enfermedad gotosa y la hiperuricemia.

- 1.- T. Addis
Glomerular Nephritis. Diagnosis and treatment
Mac Millan Comp. 1.948. New York
- 2.- M. J. Allison
J. Biol. Chem. 157-169-1945
A specific enzymatic method for the determination of creatinine and creatine in blood.
- 3.- A.C. Allison y W. Rees
Brit. Med. J. 2-1137-1957
The binding of haemoglobin by plasma proteine (haptoglobulins). Its bearing on the "renal threshold" for haemoglobin and the etiology of haemoglobinuria.
- 4.- A. Altchek
J.A.M.A. 175-791-1961
Electron microscopy of renal biopsies in toxemia of pregnancy.
- 5.- R.R. de Alvarez
Am. J. Obstet. & Gynecol. 75-931-1958
Renal glomerulotubular mechanisms during normal pregnancy. I. Glomerular filtration rate, renal plasma flow and creatinine clearance.
- 6.- A. Aronoff
New Eng. J. Med. 262-767-1960
Acute gouty arthritis precipitated by chlorothiazide.
- 7.- A. Aronoff y H. Barrum
Canad. Med. Ass. J. 84-1186-1960
Hyperuricemia and acute gouty arthritis precipitated by thiazide derivatives.
- 8.- N.S. Assali, W.J. Dignan y N. Dasgupta
J. Lab. Clin. Med. 54-394-1959
Renal function in human pregnancy. II.- Effects of venous pooling on renal hemodynamics and water, electrolyte and aldosterone excretion during normal gestation.
- 9.- A. Atsmon, M. Frank, J. Lazernik, S. Kochwa y A. de Vries
U. Urol. 84-167-1960
Uric acid stones: a study of 59 patients.
- 10.- A. Atsmon, A. de Vries y M. Frank
Uric acid lithiasis
Elsevier Pub. 1963. Amsterdam
- 11.- J.H. Ayvazian y L.F. Ayvazian
J. Clin. Investg. 40-1961-1961
A study of hyperuricemia induced by hydrochlorothiazide and acetazolamide separately and in combination.
- 12.- H. H. Ayvazian y L.F. Ayvazian
J. Clin. Invest. 42-1835-1963
Changes in serum and urinary uric acid with the development of symptomatic gout.
- 13.- C.B. Ballabio, G. Sala y L. Cirila
Role de l'insuffisance de l'urico-elimination dans la pathogenie de la goutte primitive.
Actas del I Congreso Internacional de la Gota y la litiasis urica.
Bilan. 1964. Pg. 209

- 115.- P. Barcelo, L. Sans-Solo y Puig Muset
Rev. Esp. Reumat. 9-53-1961
La hepatocatalasa y la gota: Acción sobre el ácido úrico, el coles-
terol y los síntomas clínicos de la gota.
- 116.- P. de la Barreda
Rev. Esp. Apat. Digest. Nutr. 15-2-1958
Clínica y terapéutica de la gota.
- 117.- K.C. Barry, R.H. Hunter, T.E. Davis y W. Crosby
Arch. Int. Med. 111-453-1963
Acute uric acid nephropathy: Treatment with diuresis and perito-
neal dialysis.
- 118.- E.C. Bartels, H.C. Balodimos y L.R. Corn
Med. Clin. North Am. 44-433-1960
Association of gout and diabetes mellitus.
- 119.- R.D. Batt, W.J. Cirksena y T.B. Leberherz
J.A.M.A. 186-835-1963
Gout and Salt-wasting renal disease during pregnancy: Diagnosis
management and follow-up.
- 220.- M. Bauer y E. Calhis
Gout
En: Diseases of Metabolism. Edited by G.G. Duncan. W.B Saunders
Comp. Philadelphia and London. 1959. Pg. 643
- 221.- J.E. Baugh
Angiology 14-34-1963
Clinical and laboratory study of trichlormethiazide and reserpine
in 52 patients with hypertension.
- 222.- A.G. Bearn, T.F. Yu y A.B. Gutman
J. Clin. Invest. 36-1107-1957
Renal function in Wilson's disease.
- 223.- J.D. Benedict, M. Roche, T.F. Yu, H.J. Bien, A.B. Gutman y Dewitt
Stten
Metabolism 1-3-1952
Incorporation of Glycine nitrogen into uric acid in normal and -
gouty men.
- 224.- S.R. Benedict y E. Franke
J. Biol. Chem. 52-387-1922
A method for the direct determination of uric acid in urine.
- 225.- K.O. Berge, R.W. Achor, N.A. Christensen, H.L. Mason y N.W. Barker
Hypercholesterolemia and nicotinic acid. A long-term study.
- 226.- L. Berger, T.F. Yu, A.B. Gutman
Am. J. Physiol. 198-575-1690
Effect of drugs that alter uric acid excretion in man on uric acid
clearance in the chicken.
- 227.- L. Berger, T.F. Yu y A.B. Gutman
Fed. Proc. 21-434-1962
Renal excretion of urate loads in gouty and nongouty man.
- 228.- L. Berger, T.F. Yu, A. Atsmon, S. Kupfer y A.B. Gutman.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115-58-1964
Effect of reducing renal arterial blood pressure by balloon cathe-
ter on urate excretion in dogs.

- 29.- M. BERGER y D. CAVANACH
Am. J. Obst. & Gynec. 87-293-1963
Toxemia of pregnancy: The hypertensive effect of acute experimental placental ischaemia.
- 30.- F. BERGLUND
Acta Physiol. Scand. 52-276-1961.
Urinary excretion patterns for substances with simultaneous secretion and reabsorption by active transport.
- 31.- F. BERGMANN, H. KWIETNY-COVRIN, H. UNGAR-WARON, A. KALMOS y M. TAMARI.
Biochem. J. 86-567-1963
Relation of structure to the inhibitory activity of purines against urate oxidase.
- 32.- R.W. BERLINER, J.C. HILTON, T.F. YU y T.J. KENNELY.
J. Clin. Invest. 29-396-1950.
The renal mechanism for urate excretion in man.
- 33.- R.W. BERLINER
Urine formation
En: The physiological basis of medical practice. C.H. Best y N.B. Taylor. 7ª edición. The Williams & Wilkins Comp. Baltimore 1961. Pg. 532.
- 34.- D. BERNSTEIN, D. KAPLAN, S.L. WALLANCE y D.H. LAM.
J. Clin. Invest. 43-1240-1964.
Renal excretion of amino acids.
- 35.- K. BIEMANN.
Ann. Rev. Biochem. 32-755-1963.
Mass spectrometry.
- 36.- E.J. BIEN y M. ZUCKER.
Ann. Rheumat. Dis. 14-409-1955
Uricolysis in normal and gouty individuals.
- 37.- M.B. BLANCH y F.C. KOCH.
J. Biol. Chem. 130-443-1939.
A new method for the determination of uric acid in blood with uricase.
- 38.- J. BOTELLA LLUSIA.
Tratado de Ginecología. Tomo II: Patología obstétrica.
Editorial Científica Médica. Barcelona 1.964.
- 39.- W.H. BOYCE, J.S. KING y M.L. FIELDEN.
J. Clin. Invest. 41-1180-1962.
Total nondialyzable solids (TNDs) in human urine. XIII.
Immunological detection of a component peculiar to renal calculous matrix and to urine of calculous patients.
- 40.- W.H. BOYCE y J. STANTON KING.
Ann. New York Acad. Science 104-563-1963
Present concepts concerning the origin of matrix and stones
- 41.- N.S. BRICKER, S. KLER y R.E. RIESELBACH.
J. Clin. Invest. 43-1915-1964.
The functional adaptation of the diseased kidney. I.-
Glomerular filtration rate.
- 42.- J.N. BRIGGS y J.C. HAWORTH.
An. J. Med. 36-443-1964.
Liver glycogen disease. Report of a case of hyperuricemia, renal calculi and no demonstrable enzyme defect.

- 43.- W.A. BRODSKY y G. CARLSSON.
Progress in Cardiovasc. Dis. 4-105-1961.
Mechanisms of acidification of the urine.
- 44.- H. BROWN.
H. Biol. Chem. 158-601-1945.
The determination of uric acid in human blood.
- 45.- J.J. BROWN, D. L. DAVIES, A.F. LEVER, H.S. ROBERTSON y M. TREE.
Lancet 2-64-1964.
The presence of renin in human amniotic fluid.
- 46.- J.M. FRYANT, T.F. YU, L. BERGER, N. SCHVARTZ, S. TOROSDAC L. FLETOBER, H. FERTIG, M.S. SCHVARTZ y R.B.F. QUAN.
Am. J. Med. 33-408-1962.
Hyperuricemia induced by the administration of chlorthalidone and other sulfonamide diuretics.
- 47.- K. BRCHNER-MORTENSEN.
Acta Med. Scand. 99-525 y 550-1939.
On variations in the uric acid clearance after administration of purine, with special reference to the threshold problem.
- 48.- K. BRCHNER-MORTENSEN
Medicine 40-161-1940
The uric acid content in blood and urine in health and disease.
- 49.- E. BRCHNER-MORTENSEN.
Ann. Rheumat. Dis. 17-1-1958
Gout.
- 50.- J. J. BUNIM.
Ann. Int. Med. 57-1018-1962.
The syndrome of sarcoidosis, psoriasis and gout.
- 51.- J.J. BURNS, T.F. YU, A. RITTERBAED, J.M. PEREL, A.B. GUTMAN y B.B. BRODIEZ
A potent new uricosuric agent, the sulfoxide metabolite of the phenylbutazone analogue. (G - 25671).
- 52.- J.J. BURNS, T.F. YU, P. DAYTON, L. BERGER y A.B. GUTMAN.
Nature 162-1162-1958.
Relationship between pka and uricosuric activity in phenylbutazone analogues.
- 53.- J.J. BURNS, T.F. YU, L. BERGER y A.B. GUTMAN.
Am. J. Med. 25-401-1958.
Zoxazolamine: Physiological disposition and uricosuric properties.
- 54.- W.R. BUTT y F.G. W. MARSON.
Brit. Med. J. 2-1023-1952.
17-ketosteroids in gout.
- 55.- J. BUZARD, C. BISHOP y J. H. TALPOTT.
J. Chron. Dis. 2-42-1955.
The fate of uric acid in the normal and gouty human being.
- 56.- E.G.L. PYNATERS y V.P. FOLLOWAY.
Ann. Rheumat. Dis. 23-236-1964.
Measurement of serum uric acid in Great Britain in 1963.
- 57.-

- 57.- E.S. CANELLAKIS, A.L. TUTTLE y P.P. COHEN.
J. Biol. Chem. 213-397-1955.
A. comparative study of the end-products of uric acid
oxidation by peroxidases.
- 58.- J.E.Z. CARER y J.L. DEER.
Am. J. Med. 36-571-1964.
Recurrent acute (gouty ?) arthritis in chronic renal
failure treated with periodic hemodialysis.
- 59.- J.E.Z. CANER, R.H. HENGSTROM y J.L. DECKER.
Arthr. & Rheum. 5-287-1962.
Gout-like arthritis in patients with chronic renal
failure.
- 60.- E. CANOA y L. CIFUENTES.
Arch. Esp. Urol. 11-164-1955.
La eliminación renal del ácido úrico en los gotosos
con cristaluria o litiasis úrica.
- 61.- W.T. GARAWAY.
Am. J. Clin. Path. 25-840-1955.
Determination of uric acid in serum by carbonate method.
- 62.- Case records of the Mass. Gen. Hosp.
New Eng. J. Med. 267-978-1962.
- 63.- H. GRABENIER y C. LOBO-ONELI.
Exploration fonctionnelle des reins.
Masson, Ed. Paris, 1.930.
- 64.- J. CHEGORIANSEY.
Epreuves fonctionnelles renales.
En: Congreso de la Gota y de la litiasis urica. Evian. 1964.
1.964.
- 65.- E. CARGAFF y J.N. DAVIDSON.
The nucleic acids: Vol CO. Chemistry and Biology.
Academic Press Inc. Pub. 1955.
- 66.- L.C. CRESLEY, C. VALENTY y H. REIN.
Metabolism 7-575-1958.
Excretion of sodium loads by nonpregnant and pregnant
normal, hypertensive and preclamtic woman.
- 67.- F.H. CHRISTENSEN y O.R. STEENSTRUP.
Scand. J. Clin. & Lab. Invest. 10-182-1958.
Uric acid excretion with increasing plasma glucose
concentration (pregnant and nonpregnat cases).
- 68.- G. CHRISTIAMSON y B. JOSEPHSON.
Acta Pediat. 49-633-1960.
The uric acid concentration in serum from children,
newborn infants and mothers after delivery.
- 69.- L. CIFUENTES y E. CANOA.
Rev. Clin. Esp. 16-139-1955.
Cristaluria, litiasis úrica y gota.
- 70.- L. CIFUENTES.
La litiasis renal y su relación con la dieta alimentici-
cia.- Madrid 1.963.
- 71.- Clinical Staff Conference.
An. Ist. Med. 57-472-1962.
Sischemical abnormalities in hereditary discases.

- 72.- Clinicopathologia conference.
Am. J. Med. 36-936-1964.
Lysphoma and gout.
- 73.- S. COBB, J.P. DUNN, G. BROOKS y C.P. RODNAM.
Art. & Rheum. 4-412-1961.
Serum urate levels in males by social class.
- 74.- E.R. COOK, G.D. KERSLEY y E. LUSGOMBE.
Ann. Rheum. Dis. 16-352-1953.
17-ketosteroid excretion in men with gout.
- 75.- F.S. COONES, L.J. PECORA, E. THORCGOOD, W.V. CONSOLAZIO
y J.H. TALBOTT.
J. Clin. Invest. 19-525-1940.
Renal function in patients with gout.
- 76.- F. COSTE y F. DELABARRE.
Physiopathologie de la goutte.
Actas del 34º Congreso frances de Medicina. Lyon 1963.
Pag. 63.
- 77.- J. COTTET y G. CANARELLI.
Le syndrome urinaire de la goutte.
Actas del Congreso internacional sobre la Gota y la li-
tiasis urica. Evian. 1962. Pg. 119.
- 78.- F.C. CRISTONORI y G.C. DUNGAN.
Metabolism. 13-303-1964.
Uric acid excretion in obese subjects during periods of
total fasting.
- 79.- B.B. DAVIS, J.B. FIELD, G.F. RONMAN y L.N. KEDES.
J. Clin. Invest. 43-1281-1964.
Localization and pyrazinamide inhibition of tubular se-
cretion of uric acid- C¹⁴ with a modified stop-flow -
technique.
- 80.- S. de SEZE, A. RYCKEWAERT, J. LEVERNIEWX y R. MARTEAU.
Ann. Rheum. Dis. 17-15-1958.
Clinical and therapeutic studies in gout.
- 81.- S. de SEZE y A. RYCKEWAERT.
Traitement de la Goutte.
Actas del 34º Congreso francés de Medicina, Lyon 1963.
Pg. 287.
- 82.- A. DE VRIES, C. SPERLING, M. FRANK y O. KEDEM.
Les factenns métaboliques d e la lithiase urique.
Actas del Congreso internacional de la gota y la litia-
sis urica. Evian. 1964. Pg. 217.
- 83.- A. de VRIES, M. FRANK y A. ATSMON.
An. J. Med. 33-880-1962.
Inherited uric acid lithiasis.
- 84.- DEWITT STETTEN, J.R. TALBOTT, J.E. SKEGMILLER, J.B.
WYNGAARDEN y L. LASTER.
Metabolism. 6-88-1957.
The pathogenesis of gout.
- 85.- J.I. DECKER, J.J. IANE y W.E. REYNOLDS.
Art & Rheum. 5-144-1962.
Hyperuricemia in a male filipone population.

- 86.- J.L. DECKER y P. G. VANNENAN.
Am. J. Med. 32-805-1962.
Renal calculi preceding gouty arthritis in a child.
- 87.- F.E. DEMARTINI, E.A. WHSATON, L.A. HEALEY y J.H. LARAGH.
Am. J. Mod. 32-572-1962.
Effect of chlerothiaside on the renal excretion of uric acid.
- 88.- A.M. DENMAN, L. SZUR y B.M. AUSELL.
Ann. Rheum. Dis. 23-139-1964.
Joint complaints in plicytemia vers.
- 89.- E.J. DENNIS III, C. Mc SHYTHE, F.A. Mc IVER y H.C. HOME.
Am. J. Obst & Gynecol. 87-365-1963.
Percutaneous renal biopsy in eclampsia.
- 90.- D. DENEY-BROWN.
New Eng. J. Med. 270+1149-1964.
Lepatolenticular degeneration (Wilson's Liseuse): Two different components.
- 91.- W.J. DIGNAM, P. TITUS y N.S. ASSALI.
Proc. Soc. Exp. Biol & Med. 97-512-1958
Renal function in human pregnancy I.- Changes in glomerular filtration rate and renal plasma flow.
- 92.- P.D. DOLAN, E.J. ALPEN y G.B. THEIL.
Am. J. Med. 32-65-1962.
A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous cleurance of crestininc.
- 93.- F. DREYFUS y J.W. CZALZKES.
Arch. Int. Med. 103-708-1959.
Blood cholesterol and uris acid of healthy medical students under the stress of an examination.
- 94.- L.S. DREYFUS, G. ORERTY, A.N. BNEST y J.H. MOYER.
Effect of diuretics on uric acid metabolism.
En: Hypertension. Recent advances. The Second Hahnemann Symposium on Hypertensive disease. Editado por A.N. Brest y J.H. Moyer. Lea & Febiger. Philadephia. 1.961.
- 95.- G. DUARDE, L.S. DIEYFUS, R. KODAMA, A.N. BEEST y J.H. MOYER
Am. J. Cardiol. 8-815-1961.
Pattern of uric acid excretion after intravenous administration of chlorothiside.
- 96.- M. DUKE.
Am. J. Med. Scien. 245-426-1963.
Peritoneal dialysus in leukemia and uric acid nephropathy.
- 97.- H. DUNGAN y A. St. J. DIGN.
Quar. J. Med. 29-127-1960.
Gout, familiar bypsruricemia and renal diseases.
- 98.- H. DUNCAN, K.G. WAIKIN y L.E. WARD.
J. Lab. Clin. Mod. 58-876-961.
The effects of intravenous administration of uric acid on its concentration in plasma and urine of dalmatian and nondalmation dogs.

- 99.- H. DUNGAN, W.ELLIOT, D.B. HORN, D.N.S. KERR, D.T. PEARSON
y A.M. ROBSON.
Art & Rheum. 5-602-1962.
The effect of homodialysis on acute gouty arthritis.
- 100.- H. DUNGAN, K.G. WALEIN y L.E. WARD.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 38-411-1963.
Renal lesions resulting from induced hyperuricemia in
animals.
- 101.- H. DUNGAN, W.ELLIOT, D.B. HORN, D.N.S. KERR, D.T. PEARSON
y A.M. ROBSON.
Metabolism 12-252-1963.
Effect of hemodialysis on joint symptoms, urate pool and
renal function in familial gout.
- 102.- Editorial.
Brit. Med. J. 2-1765-1961.
Hyperuricemia.
- 103.- Editorial.
J.W.M.A.
Krhyl alcohol in the pathogenesis of gout.
- 104.- Editorial.
Brit. Med. J. 1-7007-1963
The kidneys in gout.
- 105.- Editorial.
Brit. Med. J. 2-71-1964.
Uric acid: Up and downs.
- 106.- J.M. EGLIN y A.G. JESSIMAN.
J. Clin. Endoc. 19-369-1959.
Inactivation of the antidiuretic activity of vasopressin
during pregnancy a report of a case.
- 107.- A.Z. EISEN y J.E. SEEGMILLER.
J. Clin. Invest. 40-1486-1961.
Uric acid metabolism in psoriasis.
- 108.- A.G.EVERSON PEARSE
Histochemistry: Theoretical and applied.
J & A. Churchill Ltd. London 1.961.
- 109.- J.S. FAIRES y D.J. McCARTY.
Lancet 2-682-1962.
Acute arthritis in man and dog after intrasynovial -
injection of sodium urate crystals.
- 110.- H.J. FAJON, E. FREI, J. BLOCK y J.E. SEEGMILLER.
J. Clin. Invest. 40-1906-1961.
The uricusuric and orotic aciduria induced by 9-azauridine.
- 111.- E.B. FELDMAN y S.L. WALLACE.
Circulation 29-508-1964.
Hypertriglyceridemia in gout.
- 112.- P. FERNANDEZ DEL VALLE, J. GIJON, A. PERIS, J.M. GARCIA
y H. CASTRO MENDOZA.
El problema de la uricemia.
IV Jornadas Reumatológicas Españolas. 1961.

- 113.- J. FERNANDEZ BEN VALLEJO, A. RAIBO, J. GIRON y C.
JIMENEZ DIAZ.
La Goute Feminine
-Actas del Congreso Internacional de la Gota y la li-
tiasis urica. Evian. 1.964. Pg. 75.
- 114.- M. FEROND
Gouttes secondaires (a l'exclusion des nephropaties
goutteuses). Actas del Congreso Internacional de la
Gota y litiasis urica. Evian. 1964. Pg. 137.
- 115.- M.L. FIELDS y L.L. BURMETTT
J.A.M.A. 188-321-1964
Múltiple endocrine and metabolic disease syndrome.
- 116.- J. FIRMAAT, P. VANAMEE, L. ELAUBER, I. KRAKOFF y H.T.
RANDAL.
Cancer 13-27691960
The artificial kidney in the treatment of renal failu-
re and hyperuricemia in patients with lymphoma and leu-
kemia.
- 117.- A. M. FISHERBERG.
Hipertension y Nefritis.
Editorial Salvat. Barcelona. 1.959.
- 118.- O. FOLIN.
J. Biol. Chem. 17-475-1914.
On the determination of creatinine and creatine in blood.
- 119.- O. FOLIN y H.WU.
J. Biol. Chem. 38-81-1919.
A system for blood analysis.
- 120.- O. FOLIN.
J. Biol. Chem. 86-179-1936.
An improved method for the determination of uric acid
in blood.
- 121.- A.P. FORBES y E. DEMPSEY.
Nephrolithiasis.
En: Diseases of the kidney. Edited by M.B. Strauss y L.
G. Welt. Little, Brown and Comp. Boston 1.963. Pag. 712
- 122.- R. FRANCO MANERA.
Rev. Clin. Esp. 90-203-1963.
Enfermedades del metabolismo de purinas y pirimidinas.
- 123.- H. FRANK, H. DENTLER y G. BERGER.
Drug. Res. 13-660-1963.
Observations on the mechanism of action of a new diuretic.
- 124.- M. FRANK, A. DE VRIES, A. ATSMON, J. LAZEBNIK y S. KOCHJA.
J. Urol. 81-497-1959.
Epidemiological investigation of urolithiasis in Israel.
- 125.- S. FRANKEL y S. RETHAN.
Gradwol's clinical laboratory methods and diagnosis: A
textbook on laboratory procedures and their interpreta-
tion.
The C.V. Mosby Comp. St. Louis. 1963.

- 126.- R.P. FREEMAN y G. DUNCAN.
Metabolism 9-1107-1960.
Chlorothiazide-induced hyperuricemia: Report of two cases.
- 127.- V. FRIEDBERG.
The kidney and pregnancy
Ciba Collection. 1963.
- 128.- H.A. FRIEDMAN, M.J. GRAY, M. GEYNGCOEL, D.L. HUTCHINSON,
W.T. KELLY y A.A. PLENT.
J. Clin. Invest. 39-227-1960.
The distribution and metabolism of Cl4-labeled lactic
acid and bicarbonate in pregnant primates.
- 129.- M. FRIEDMAN.
J. Clin. Invest. 26-615-1947.
The effect of glycine on the production and excretion
of uric acid.
- 130.- M. FRIEDMAN y S.O. BYERS.
Am. J. Med. 9-31-1950.
Increased renal excretion of urate in young patients
with gout.
- 131.- R.W. FULLER, M. W. LUCE y E.T. MERTZ.
Science 137-868-1962.
Serum uric acid in mongolism.
- 132.- J.K. FULTON
Arch. Int. Med. 89-303-1952.
Essential lipemia, acute gout, peropheral neuritis and
myocardial disease in a negro ma.
- 133.- R.A. GALTER y D.J. MACCARTK.
Art. & Rheum. 6-287-1963.
Pseudogout syndrome: A clinical analysis of 30 casos.
- 134.- A.B. GARROD.
Trans. Med-Chir. Coc. Edimb. 31-83-1848.
Observations on certain pathological conditions of the
blood and urine in gout, rheumatism and Brigh'a disense.
- 135.- A.B. GARROD.
Nature and trestment of gout.
2ª edicion. London. 1863.
- 136.- A. B. GARROD
Inbern factors in discaso: An essay.
Clarendon Pross. Oxford. 1931.
- 137.- H. GARSEBURG.
J. Clin. Endocrin. 20-1107-1960.
Metabolis and renotropic effects of human growth hormone
in disease.
- 138.- M.M. GEETLER, S.M. GARN y S.A. LEVINE.
Ann. Int. Med. 34-1421-1951.
Serum uric acid in relation to age and physique in -
bealth and in coronary heurt disease.
- 139.- G. GIEFISCH y F.E. WINDRAGER.
Am. J. Med. 36-643-1964.
Renal tubular transfor of sodium, chloride ond potasium.

- 140.- V. GILSANZ, J.M. SEGOVIA, M. CASTRO-MENDOZA y A. GAYTRE.
Rev. Clin. Esp. 54-212-1955.
Degeneración hipatolenticular.
- 141.- V. GILSANZ.
Lecciones de Medicina Interna.
Tomo III. Editorial Alhambra. Madrid 1957. Pg. 688.
- 142.- J.C. GOLSTIMAIT, C.F. MUTLER y J.S. STILLAMAN.
New Eng. J. Med. 259-1095-1956.
The diagnosis of gout: Significance of a elevated serum uric acid value.
- 143.- D. GOODMAN y A. EVAGAN.
J.A.M.A. 173-734-1960.
Gout, mixedema and hyperostosis frontalis interna: Report of a caso in a negro woman.
- 144.- F.H. GORDNER y D.G. NATSAN.
Med. Clin. North Am. 45-1273-1961.
Secondary gout.
- 145.- A. CONDON BECKETT y J.C. LEWIS.
Quart. J. Med. 29-443-1960.
Gout and the serum uric acid in diabetes mellitus.
- 146.- E. GOSFIELD.
New Eng. J. Med. 268-562-1963.
Thiazide-induced hyperuricemia.
- 147.- J. GOSLING y H. VAN SWAAY.
Contemporary Rheumatology.
Actas del Tercer Congreso Europeo de Reumatología. Amsterdam 1.955.
- 148.- A.I. GRAYZEL, L. LIDDLE y J.E. SEEGRILLER.
New Eng. J. Med. 265-763-1961.
Diagnostic significance of hyperuricemia in arthritis.
- 149.- D. GREENBAUM, J.H. ROSS y V.I.L. STEINBERG.
Brit. Med. J. 1-1503-1961.
Renal Biopsy in gout.
- 150.- A.B. GUTMAN, T.F. YU y B. WEISSMANN.
Prog. Med. Soc. Hemat. 250-1953.
Purine metabolism in myeloproliferative diseases.
- 151.- A.B. GUTMAN y T.F. YU.
Trans. Ass. Amer. Phys. 64-279-1951.
Benemid as uricosuric agent in chronic gouty arthritis.
- 152.- A.B. GUTMAN y T.F. YU.
Adv. Int. Med. Tomo V.- Pg. 227. 1952.
Gout, a derangement of purine metabolism.
- 153.- A.B. GUTMAN.
Ann. Int. Med. 39-1062-1953.
Primary and secondary gout.
- 154.- A.B. GUTMAN, T.F. YU y B. WEISSMANN.
Trans. Ass. Amer. Phys. 69-229-1956.
The concept of secondary gout; relation to purine metabolism in polycythemia and myeloid metaplasia.

- 155.- A.E. GUTMAN y T.F. YU.
Am. J. Med. 23-600-1957.
Renal function in gout.
- 156.- A.E. GUTMAN, T.F. YU, H. BLACK, R.S. YALOW y S.A. BERSON
Am. J. Med. 25-917-1958.
Incorporation of glycine-1-C¹⁴, glycine-2-C¹⁴ and glycine-N¹⁵ into uric acid in normal and gouty subjects.
- 157.- A.E. GUTMAN y T.F. YU.
Bull. New York Acad. Med. 34-287-1958.
Renal regulation of uric acid excretion in normal and gouty men: modification by uricosuric agents.
- 158.- A.E. GUTMAN, T.F. YU y L. BERGER.
J. Clin. Invest. 38-1778-1959.
Tubular secretion of urate in man.
- 159.- A.E. GUTMAN.
Am. J. Med. 29-545-1960.
A view of gout as inborn error of metabolism.
- 160.- A.E. GUTMAN y T.F. YU.
Trans. Ass. Amer. Phys. 74-353-1961.
A three-component system for regulation of renal excretion of uric acid in man.
- 161.- A.E. GUTMAN, T.F. YU y A. RAPADO.
Art & Rheum. J. 5-646-1962.
Augmented urinary excretion of uric acid in the gouty and nongouty after ena loads.
- 162.- A.E. GUTMAN, T.F. YU, M. ADIER y N.B. JAVITT.
J. Clin. Invest. 41-623-1962.
Intramolecular distribution of uric acid-N¹⁵ after - administration of glycine-N¹⁵ and ammonium-N¹⁵ chloride to gouty and nongouty patients.
- 163.- A.E. GUTMAN y T.F. YU.
Am. J. Med. 35-820-1963.
An abnormality of glutamine metabolism in primary gout.
- 164.- A.E. GUTMAN.
Ann. Int. Med. 58-741-1963.
Urate urolithiasis in primary and secondary gout.
- 165.- J.S. HANDLER.
J. Clin. Invest. 39-1526-1960.
The role of lactic acid in the reduced excretion of uric acid in toxemia of pregnancy.
- 166.- M. HANSEN y B. HARVALD.
Acta Med. Scand. 154-247-1955.
Heredity in gout and hyperuricemia.
- 167.- J.N. HARRIS-JONES.
Lancet 1-857-1957.
Hyperuricemia and essential hypercholesterolemia.
- 168.- T.T. FUKUSHI y R.C. BALDRIDGE.
Clin. Obst & Gynecol. 6-57-1963.
Nucleic acid metabolism of human placenta.

- 169.- L.A. HEALEY, G.J. MAGID y J.L. DECKER
New Eng. J. Med. 261-1358-1959.
Uric acid retention due to hydrochlorothiazide.
- 170.- C. HEIDENREICH.
Fisiología del riñón.
Colección Ciba. 1959.
- 171.- L. HELLMAN.
science 109-280-1949.
Production of acute gouty arthritis by adrenocortico-
trophin.
- 172.- J.F. HENDERSON.
J.Biol. Chem. 237-2831-1962.
Feedheck inhibition of purine biosynthesis in ascites
tumor cells.
- 173.- P.H. HENNEMAN, S. WALLACH y E.D. DEMPSEY.
G. Clin. Invest. 41-537-1962.
The metabolic defect responsible for uric acid for-
mation.
- 174.- W. HERMS, P.H. ABERECHT, F. ALZAMORA y R.L. MALVIE.
Ann. J. Physiol. 204-549-1963.
Urinary osmolality as a function of flow rates in -
several diuretic states.
- 175.- R.T. HERRINGTON y H.J. FALLON.
New Eng. J. Med. 266-934-1962.
Uric acid nephropathy in leukemia. The use of aceta-
zolamide in its mansenent.
- 176.- R.A. HICKLING.
Lancet 1-175-1958
Leukemia end related condition and the blood uric acid.
- 177.- K. PIRSCHBORN, E.R. SCHCEIBMAN, F.H. BACH y L.E. SILTZBACH
Lancet 2-842-1964.
In vitro studies of lymphocytes from patients with -
sarcoidosis and lymphoproliferative diseases.
- 178.- W.S. HOFFMAN.
Med. Clin. North Am. 43-595-1959.
Some unsolved problems of gout.
- 179.- H.E. MOLLING.
Ann. Int. Med. 58-654-1963.
Gout and glycogen storage disease.
- 180.- R.R. HOWELL, D.M. ASHTON y J.E. WYNGAARDEN.
Pediatries 29-553-1962.
Glucose-6-phosphatase deficiency glycogen storage -
disease. Studies on the interrelationship of carbohy-
drate, lipid and purine abnormalities.
- 181.- R.R. HOWELL y J.E. SEEGMILLER.
Nature 196-482-1962.
Uricolysis by human leukocytes.

- 182.- R.R. BOWELL, E.D. EAMES y J.E. SEEGLER.
Arth. & Rheum. J. 6-97-1963.
X-ray diffraction studies of the tophaceous deposits
in gout.
- 183.- C.A. HUNTER y W.F. HOWARD.
Am. J. Obst & Gynecol. 79-838-1960.
A presor substances (hysterotonin?) occurring in toxemia.
- 184.- C.A. HUNTER y W.F. HOWARD.
Am. J. Obst & Gynecol. 81-441-1964.
Etiology of hypertension in toxemia of pregnancy.
- 185.- S.R. INGEAR, E.H. KASS, C.H. BURNETT, A.S. BELMAN,
B.A. BURROWS y J.R. SISSON.
J. Lab. Clin. Med. 38-533-1951.
The effects of ACTH and cortisone on the renal tubu-
lar transport of uric acid, phosphorus and electroly-
tes in patients with normal renal and adrenal function.
- 186.- H.D. ITSKOVITZ y A.W. SELLERS.
New Eng. J. Med. 268-1105-1963.
Gout and hyperuricemia after adrenalectomy for hyper-
tensión.
- 187.- N.F. JAVITT, A. RAPADO, T.F. YU y A.B. GUTMAN.
Art. & Rheum. J. 5-113-1962.
Patterns of excessive utilization of amino acids for
uric acid overproduction in primary gout.
- 188.- J. JEANDET y H. LESTRALET.
-Rev. Franc. etud. clin. et biol 6-71-1961.
L'hyperlactacidémie, cause probable de l'hyperuricémie
dans la glycogenose hépatique.
- 189.- C. JIMENEZ DIAZ.
Lecciones de Patología Médica. Tomo III: Enfermedades
de la Nutrición.
Editorial Científico Médica. Madrid 1.939. Pg. 283.
- 190.- C. JIMENEZ DIAZ, J. SANZ, E. RUDA y M. MORALES.
Rev. Clin. Esp. 13-86-1952.
Degeneración hepatolenticular (Enfermedad de Wilson)
de forma aguda; estudio clínico y anatomopatológico.
- 191.- C. JIMENEZ DIAZ.
Litiasis renal.
En: Lecciones de Patología Médica. Tomo VIII. Enfer-
medades del riñón. Editorial Científico médica. Ma-
drid. 1.952.
- 192.- C. JIMENEZ DIAZ y A. RAPADO.
Changements de l'acide urique dans quelques maladies
en dehors de la goutte.
Comunicación al 34º Congreso Francés de Medicina.
Lyon. 1963.
- 193.- C. JIMENEZ DIAZ.
Tratado de la práctica médica. Tomo I, III parte: las
enfermedades renales.- Editorial Paz Montalvo. Madrid
1.964.

J. Clin. Invest. 41-1805-1962.
Accelerated turnover of phosphoribosilpyrophosphate,
a purine nucleotide precursor, in certain gouty subjects.

- 195.- H.M. KALCEAR.
J. Biol. Chem. 167-429-1947.
Differential spectrophotometry of purine compounds
by means of specific enzymes. I.- Determination of
hydrorypurine compounds.
- 196.- J.H. KELLGREN.
Bull. Rheum. Dis. 13-291-1962
Diagnostic criteria for population studies.
- 197.- J.H. KELLGREN.
Ann. Rheum. Dis. 23-109-1964
The epidemiology of rheumatic diseases.
- 198.- E.L. KENAWAY.
Physiol. 38-1-1909.
The effect of muscular work upon the excretion of
endogenous purines.
- 199.- R.H. KESSLER, K. HIERHOLZER y R.S. GURD.
Am. J. Physiol. 197-601-1959.
Localization of urate transport in the nephron of
mogrel and dalmatia dog kidney.
- 200.- W.E. KITTEDOE y T.E. WEIS.
En: Etiologic factors in renal lithiasis.
Edited by A.J. FUTL. Thomas Pub. Springfield 1956.
- 201.- J.R. FLINENBERG, S. GOLDFINGER, J. MILLER y J.E.
Seegmiller.
Art & Rheum. J. 6-779-1963.
The effectiveness of a xanthine oxidase inhibitor
in the treatment of gout.
- 202.- I.H. KRANOFF y M.E. BALIS
J. Clin. Invest. 42-947-1963.
Mechanisms of uric acid production in chronic
leukemia.
- 203.- E. KUWAR, L.A.W. FELTHAM y A.G. GORNALL.
Lancet 1-541-1959.
Aldosterone excretion and tissue electrolytes in
normal pregnancy and presclampsia.
- 204.- V. KULBLOVA, I. GREGOROVA, F. KULBEL y J. SOEKA.
Lancet 2-317-1964.
Excretion of dehydroepiandrosterone in normal pre-
gnancy and toxemia of pregnancy.
- 205.- F. KULBEL, I. GREGOROVA y J. SONEA.
Lancet 2-99-1964.
Defect of urinary dehydrcepiandrosterone excretion
in hypertensive patients.
- 206.- G. LAGRUE y M. SAFAR.
Les aspects medicaux trompeurs de la lithiase uri-
que. Actas del Congreso Internacional de la Gota y
litiasis urica. Evian 1964. Pg. 257.

- 207.- E. LANCET y M. FISHER.
J. Obst & Gynecol. 63-116-1956.
The value of blood uric acid levels in toxemia of pregnancy.
- 208.- M.H. LANDAT, A. RYCKEWAERT, O. LAGENE, P. MILLEZ y S. DE SEZE.
Rev. Franc. etd. clin. et biol. 7-155-1962.
Le role de l'insuffisance renale urico-elimatoire dans la goutte primitive.
- 209.- P. LANE.
Brit. Med. J. 2-1383-1960.
Drug-induced gout.
- 210.- U.V. LASSEN.
Biochim et biophys. Acta 53-557-1961.
Kinetics of uric acid transport in human erythrocytes.
- 211.- U.V. LASSEN y K. OVERGAARD-HAUSEN.
Biochim et Biophys. Acta 57-111-1962.
I.- Hypoxanthine as inhibitor of uric acid transport in human erythrocytes. II. Purine derivatives as inhibitors of uric acid transport into human erythrocytes.
- 212.- U.V. LASSEN y K. OVERGAARD-HAUSEN.
Scand. J. Clin. & Lab. Invest. 14-157-1962.
Effect of inorganic phosphate and of drugs affecting renal uric acid excretion upon transport of uric acid through the human erythrocyte membrane.
- 213.- U.X. LATHAM, B.B. DAVIS y C.P. RODMAN.
Am. J. Physiol. 199-9-1960.
Renal tubular secretion of uric acid in the mongrel dog.
- 214.- W. LATHAM y G.P. RODMAN.
Art. & Rheum. J. 4-425-1961.
The demonstration of an alteration in renal urate transport in gout.
- 215.- W. LATHAM y G.P. RODMAN.
J. Clin. Invest. 41-1377-1962.
The kinetics of renal urate transport.
- 216.- W. LATHAM y G.P. RODMAN.
C. Clin. Invest. 41-1955-1962.
Impairment of uric acid excretion in gout.
- 217.- F. LAYANI, Y. CERQUAT y L. DURUPT.
Les frontieres du rhumatisme et de la goutte. 1963.Pg.95.
- 218.- F.I. LEE y F.E. LOEFFIER.
J. Obst & Gynecol. 69-299-1962.
Gout and pregnancy.
- 219.- R.D. LEEPER, R.S. BENNA, J.L. BREVER y R.W. RAWSON.
J. Clin. Endocrinol. 20-1457-1960.
Hyperuricemia in mixedema.
- 220.- C.A. Q. LENNANE, B.S. ROSE y I.C. ISDALE.
Ann. Rheum. Dis. 19-120-1960.
Gout in the Maori.

- 222.- M. LESCH y W.L. NYHAN.
Am. J. Med. 36-561-1964.
A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function.
- 223.- A. LESLIE.
Arch. Int. Med. 71-68-1943.
Alkaptonuria with hyperuricemia.
- 224.- M.H. LEVIN, L. FRED, y S.H. BASSETT.
J. Clin. Endocrinol. 12-506-1952.
Metabolic studies in gout.
- 225.- J.A. LEVINE, B. GORDON y G.L. DERICK.
J.A.M.A. 82-1778-1924.
Some changes in the chemical constituents of the blood following a marathon race. With special reference to - the development of hypoglycemia.
- 226.- N.C. LEVINSKY y R.W. BERLINER.
Am. J. Physiol. 196-549-1959.
Changes in composition of the urine in ureter and - bladder at low urine flow.
- 227.- H.E. LEWIS y E.A. DOISY.
J. Biol. Chem. 36-1-1918.
Studies in uric acid metabolism. II.- The influence of high protein diets on the endogenous uric acid elimination.
- 228.- H.B. LEWIS, M.S. DUNN y E. BOISY.
J. Biol. Chem. 36-9-1918.
Studies in uric acid metabolism.- II.- Proteins and - amino acids as factor in the stimulation of endogenous uric acid metabolism.
- 229.- J.A. LEWIS.
New Eng. J. Med. 270-587-1964.
Eclampsia ante and postpartum.
- 230.- J.G. LEWIS.
Ann. Rheum. Dis. 21-284-1962.
Gout, steatorrhea and megaloblastic anemia.
- 231.- I.J. LICHTON.
Am. J. Physiol. 204-563-1963.
Urinary excretion of water, sodium and total solutes by the pregnant r.
- 232.- C.S. LIEBER, D.P. JONES, M.S. LASOWSKY y C.S. DAVIDSON.
J. Clin. Invest. 41-1380-1962.
Effects of ethanol metabolism on serum concentration and urinary excretion of urate in man.
- 233.- C.S. LIEBER y C.S. DAVIDSON.
Am. J. Med. 33-319-1962.
Some metabolic effects of ethyl alcohol.
- 234.- L.D. LONGO y N.S. ASSALI.
Am. J. Obst. & Gynecol. 80-495-1960.
Renal function in human pregnancy. IV. The urinary tract "dead space" during normal gestation.

- 235.- P. LOUYOT, A. GAUCHER y J. MATHIEU.
J. Urol. et Nephrol. 67-20-1961.
Etude du rein gouteux et deductions therapeutiques.
- 236.- P. LOUYOT.
Sen. Hop. Paris 39-1310-1963.
Le traitement du rein du gouteux.
- 237.- P. LOUYOT, G. RAUFER, A. GAUCHER, C. MURIET y J. PETERSCHMITT.
Le rein du gouteux.
Actas del 34º Congreso francés de Medicina. ~~Japan~~ 1963.
Pg. 113.
- 238.- P. LOUYOT y A. GAUCHER.
Les facteurs declenchents de l'acces de goutte.
Actas del Congreso Internacional de la gota y litiasis urica. Evian. 1964.- Pg. 15.
- 239.- C.S. LOWSLEY y T. KIRWIN.
Clinical urology.
The Williams and Wilkins Comp. Baltimore 1956.
- 240.- C.D. LUDWIG.
J. Clin. Invest. 42-953-1963.
Uric acid metabolism in acute intermitent prophyris.
- 241.- E.C. LYNCH.
Arch. Int. Med. 109-639-1962.
Uric acid metabolism in proliferative diseases of the marrow.
- 242.- D.J. McGARTY.
Am. H. Med. Scien. 243-288-1962.
Phagocytosis of urate crystals in gouty synovial fluid.
- 243.- D.J. McGARTY, N.F. KOHN y J.S. FAIRES.
Ann. Int. Med. 56-711-1962.
The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: The "pseudogout syndrome".
- 244.- A.E. McGREANY.
An. J. Obst. & Gynecol. 75-1174-1958.
The plasma antidiuretic activity in toxemia of pregnancy.
- 245.- I. Mc GILLIVRAY y T.J. FUCHANAN.
Lancet 2-1090-1958.
Total exchangeable sodium and potassium in nonpregnant women and in nowal and pre-eclamptic pregnancy.
- 246.- N.F. Mc LAGAN y A.J. ANDERSON.
Colleidal proopties of urinary mucopolysaccharides.
En: Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of mucopolysaccharides. Little, Brown and Comp. - Boston. 1957.
- 247.- J.P. MAHONEY, A.A. SANDERER, C.J. GUELER, G.E. CARTWRIGD y M.M. WINTROBE.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 88-427-1955.
Uric acid metabolism in hepatolenticular degeneration.

Reumatismo gotoso.
En: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo. Espasa
Calpe. Madrid. 1951.

- 249.- A.D. MIRENZZI, C.E. GARDINI, R.F. BANFI y F.A.S. VILLALONGA.
Bioquímica analítica cuantitativa.
Editorial El Ateneo. Buenos Aires. 1947.
- 250.- R. MARIN, J.L. GARCIA FERNANDEZ, J. GARCIA OTERO, J.
RODRIGUEZ PUCHOL y L. PESCADOR.
Rev. Esp. Cardiol. 17-563-1964.
Comportamiento del colesterol y lípidos sanguíneos en
la arteriosclerosis bajo los efectos de la endrosterona
protegida (Atromid.)
- 251.- P.A. MARKS y J. BANKS.
J. Clin. Invest. 39-1010-1960.
Steroid hormone inhibition of mammalian glucose-6-phos-
phatase dehydrogenase.
- 252.- E. MARTIN.
Les formes atypiques de la goutte articulaire et para-
articulaire.
Actas del Congreso de la Gota y la litiasis urica. Evian
1964.- Pg. 39.
- 253.- J.D. MARTIN y I.H. MILLS.
Brit. Med. J. 2-571-1956.
Aldosterone excretion in normal and toxemic pregnancies.
- 254.- L.F. WENDEL y R.L. STEHLE.
J. Biol. Chem. 22-215-1915.
The role of the digestive glands in the excretion of -
endogenous uric acid.
- 255.- J.H. MERRILL.
New Eng. J. Med. 228-271-1943.
The renal complication of leukemia.
- 256.- J.P. MERRILL.
The treatment of renal failure.
Grune & Stratton. New York. 1955.
- 257.- P. METAXAS, A. BILLIS y G.M. BULL.
Clin. Sci. 24-253-1963.
Localisation of tubule functions by the ischemic stop-
flow techniques.
- 258.- L. MEYLER.
Diuretics.
En: Side effects of drugs. Excerpta Médica Found. 1964.
- 259.- F. MIGNON.
Comunicación personal.
- 260.- G.E. MILLER, L.S. DANZIG y J.H. TALBOTT.
Am. J. Physiol. 164-155-1951.
Urinary excretion of uric acid in dalmatian and nondal-
matian dog following administration of diodrast, sodium
salicylate and a mercurial diuretic.
- 261.- M.D. MILNE, B.H. SCRIRNER y M.A. GRAWFORD.
Am. J. Med. 24-709-1958.
Nonionic diffusion and the excretion of weak acids and
bases.

- 262.- E.H. MINIZ, G.E. CANERI, G. CANEON y E.H. HILL.
New Eng. J. Med. 265-112-1961.
Hyperuricemia in hyperparathyroidism.
- 263.- F.W.S. MODERN y L. MEISTER.
Med. Clin. North Amer. 36-941-1952.
The kidney of gout, a clinical entity.
- 264.- G. MONASTERIO, J. OLIVER, G. MUIESAN, G. PARDELLI,
V. MARINONI y M. Mc DOWELL.
Am. J. Med. 37-44-1964.
Renal diabetes as a congenital tubular dysplasia.
- 265.- H.D. MONTESA, R. ARDAILLOU, P. GALLE y P. MICHIELSEN.
Nephropathie metabolique de la goutte.
Actas del Congreso Internacional de la gota y litiasis
urica. Evian. 1964. Pg. 235.
- 266.- K. E. NONROE, L.H. GRANT, A.A. SASAHARA y D. LITIMAN.
New Eng. J. Med. 261-290-1959.
Effect of chlorothiazide therapy on serum uric acid -
and uric acid excretion.
- 267.- E.H. MORGAN y A. HAUSON.
Acta physiol. scand. 60-164-1964.
Serum and urine allantoin in pregnancy and lactation in
the rat.
- 268.- J.E. MORRIS.
Am. J. Med. Scien. 235-43-1958.
The transport of uric acid in serum.
- 269.- G.H. MUDGE.
Am. J. Med. 24-785-1958.
Clinical patters of tubular dysfunction.
- 270.- A. MUGLER, A. PERUET y S. FRIEDRICH.
Le pouvoir d'épuration du rein pour l'acide urique chez
l'hyperuricémique d'après l'étude de 400 clearances.
En contemporary Rheumatology. 1955.
- 271.- A. MUGLER, J.L. PERUET, A. PERUET y S. FRIEDRICH.
Rev. Rheumat. 22-320-1955.
Le role du rein dans l'hyperuricémie d'après l'étude
de 390 clearances de l'acide urique.
- 272.- A. MUGLER.
Rein et Foie 4-180-1962.
Etude de l'oxalurie des 24 heures dans la lithiase oxala-
lique.
- 273.- R. MURPHY y K.H. SHIPMAN.
Arch. Int. Med. 112-882-1963.
Hyperuricemia during total fasting: Renal factors.
- 274.- J.V. MOLLER.
Acta physiol. scand. 54-30-1962.
The effects of de and l-lactate and osmotic diuretics on
uric acid clearance in the rabbit.
- 275.- H.L. NASH y W.M. KIRLENDALL.
Fed. Proc. 21-435-1962.
The effects of chlorothiazide on uric acid excretion in
man.

- 276.- J. Appl. Physiol. 19-246-1964.
Nature of purines excreted in urine during muscular -
exercise.
- 277.- P. NAVARRANNE, J. MERINAUX, A. FRITZ y J. MARION.
Sem. Hop. Paris 39-2046-1963.
Reflexions sur nos 100 derniers cas de goutte.
- 278.- J.V. NEEL y W.J. SCHULL.
Ruman heredity.
Chicago University Press. Chicago. 1954.
- 279.- G. A. NUGENT y F.H. TYLER.
J. Clin. Invest. 38-1890-1959.
The renal excretion of uric acid in patients with gout
and in nongouty subjects.
- 280.- G.A. NUGENT, W.C. Mc DIARMID y F.H. TYLER.
Arch. Int. Med. 109-540-1962.
Renal excretion of uric acid in leukemia and gout.
- 281.- C.A. NUGENT, W.D. McDIARMID y F.H. TYLER.
Arch. Int. Med. 113-115-1964.
Renal excretions of urates in patients with gout.
- 282.- M.A. OGRYZLO.
Canad. Med. Ass. J. 83-1326-1960.
The renal factor in the etiology of primary gout.
- 283.- H.G. OREN, M. RICH y M.S. BELLE.
J.A.M.A. 168-2128-1958.
Chlorothiazide (diuril) as a hyperuricemic agent.
- 284.- G. PASERO.
Recenti prog. med. 28-468-1960
Fisiopatología dell'uricuria.
- 285.- C.K. PEARLMAN.
J. Urol. 64-799-1950.
Xanthine urinary calculus.
- 286.- A. PEÑA, J.L. DEL ARBOL, J.A. GARCIA TORRES y J. MORA LARA.
Rev. Clin. Esp. 8-101-1963.
Influencia de la vitamina C sobre la excreción de áci-
do úrico.
- 287.- L. PERLES, J. MARTINEAU y J. LEPROVOST.
Rev. Rheum. 28-522-1961.
Surveillance biologique des gouteux traités par uri-
co-éliminateurs à l'aide d'une épreuve simple: la cloa-
rance moyenne de l'urée et de l'acide urique.
- 288.- J.P. PETERS y D.D. VAN SLYKE.
Quantitative clinical chemistry.
Vol II. Railliere, Tindell and Cex. London 1952.
- 289.- T.L. PETTY y G.V. DALRYMPLE.
Ann. Int. Med. 60-898-1964.
Inhibition of pyrasinamide hyperuricemia by small do-
ses of acetylsalicylic acid.
- 290.- R.W. PHILIPS.
Arch. Inst. Med. 96-823-1955.
Reversal of renal insufficiency in gout.

- 292.- R.F. PITTS.
Am. J. Med. 36-720-1964.
Renal production and excretion of ammonia.
- 293.- M.M. PLATTS y G.H. MUDGE.
Am. J. Physiol. 200-387-1961.
Accumulation of uric acid by slices of kidney cortex.
- 294.- A.A. PLENT y M. J. GRAY.
Am. J. Obst. & Gynecol. 78-472-1959.
Total body water, sodium space and total exchangeable sodium in normal and toxemic pregnant women.
- 295.- V.E. POLLAK y J.B. NETTLES.
Medicine 39-469-1960.
The kidney in toxemia of pregnancy: a clinical and -
pathological study based on renal biopsies.
- 296.- V.E. POLLAK y R.M. KARK.
Am. J. Med. 30-181-1961.
The toxemias of pregnancy and the renal lesion of pre-eclampsia.
- 297.- V.E. POLLAK y H. MATTENHEIMER.
Arch. Int. Med. 109-473-1962.
Enzyme activity in the nephron: Quantitative study by ultramicrochemical techniques.
- 298.- V.E. POLLAK, C. TORRES y L.J. SCHEWITZ.
J. Clin. Invest. 43-1377-1964.
Natriuresis in pregnancy during the infusion of physiologic amounts of antidiuretic hormone.
- 299.- A.J. POPERT y J.V. HEWITT.
Ann. Rheum. Dis. 21-154-1962.
Gout and hyperuricemia in rural and urban populations.
- 300.- H. POULSEN y E. PRAETORIUS.
Acta pharmacol. et toxicol. 10-371-1954.
Tubular excretion of uric acid in rabbits.
- 301.- E. PRAETORIUS.
Scand. J. Clin. & Lab. Invest. 1-222-1949.
Enzymatic method for determination of uric acid by ultraviolet spectrophotometry.
- 302.- E. PRAETORIUS y J.E. KIRK.
J. Lab. & Clin. Med. 35-865-1950.
Hypouricemia with evidence for tubular elimination of uric acid.
- 303.- M.T. MAKIC, F.H. DAVIDSON, H.A. VALKENBURG, J.V. NEEL y I.F. DUFF.
Art & Rheum. J. 5-315-1962.
The natural history of serum uric acid levels in the relative of patient suffering from gout.
- 304.- A. RAPADO.
La gota como estado disensimático.
En: Avances en Patología. Editorial Paz Montalvo. Madrid 1964.

- 305.- A. RAPADO.
Rev. Esp. Reumat. (En prensa).
La acción hiperuricémica de los diuréticos tiazídicos.
- 306.- A. RAPADO, M. JIMENEZ CASADO y J.L. RODRIGIO.
Dev. Clin. Esp. 91-365-1963.
Resultado obtenido en el tratamiento de la hipertensión arterial con la asociación de un nuevo diurético tiazídico (politizida) y reserpina.
- 307.- A. RAPADO y M. JIMENEZ CASADO.
The association of polythiazide-reserpine in the medical control of the hypertensive patient.
Comunicación al 7º Congreso Internacional de la Unión Terapéutica Internacional. Bruselas 1.963.
- 308.- A. RAPADO y J.A. TORRES.
Gout and diuretics.
Comunicación al Congreso Internacional de la Gota y Litiasis urica.- Evian. 1964.
- 309.- P.P. HAVAULT.
La goutte.
Actas del 34º Congreso francés de Medicina. Masson et Cie. París. 1963.
- 310.- P.P. HAVAULT, C. VIGNON, E. LEJEUNE, D. ROBERT, P. RUITTON, M. BOUVIER y J.N. BERTRAND.
L'hyperuricémie dans la goutte et en dehors de la goutte.
Actas del Congreso Internacional de la Gota y la Litiasis urica. Evian 1964. Pg. 103.
- 311.- R. W. RAWSON.
Mayo Clinic Proc. 39-637-1964.
Physiologic effects of thyroxine in man.
- 312.- K.B. REED, T.V. FEICHMEIR y S.G. CRAIG.
Art & Rheum. J. 4-533-1961.
Zoxazolamine as a uricosuric agent. I. Acute effects in healthy nongouty subjects.
- 313.- A.S. REILMAN y N.C. LEVINSKY.
Clinical examination of renal function.
En: Diseases of the kidney. Edited by M.B. Strauss y L.G. Welt. Little. Brown and Comp. Boston. 1963. Página 80.
- 314.- R.J. REVEILLAUD.
Actas del Congreso Internacional de la Gota y la Litiasis Urica.
Evian. Septiembre 1964.
- 315.- G. RICHET, R. ARDAILLICU, H. DE MONTERA, R. SLAMA y Th. BOUGAULT.
Presse Med. 69-644-1961.
Le rein gouteux. Etude de 31 cas de néphropathie associée à la goutte.
- 316.- G. RICHET.
Rev. Franc. Etud. Clin. et Biol. 6-329-1961.
Excretion rénale et métabolisme de l'acide urique.
- 317.- M.G. RINSLER y B. RIGBY.
Brit. Med. J. 2-966-1957.
Function of aldosterone in the metabolism of sodium and water in pregnancy.

- 318.- M. ROBINSON.
Lancet 1-178-1958.
Salt in pregnancy.
- 319.- G.P. RODNAN y M.W. GOLOMB.
Am. J. Med. Scien. 236-269-1958.
Gout in the negro female.
- 320.- S.U. RODRIGUEZ, S.L. LEIKIN y M.C. MILLER.
New Eng. J. Med. 270-882-1964.
Neonatal thrombocytopenia associated with ante-
partum administration of thiazide drugs.
- 321.- G. ROTH y I. MILSSON.
Clin. Scien. 26-121-1964.
Studies en fetal and maternal metabolic acidosis.
- 322.- I.M. ROSENTHAL, S. CARALLAN y M.E. RAFFELSON.
Pediatrics 35-251-1964.
Gout in infancy manifested by renal failure.
- 323.- J.D. ROSS y E. ROSENBAUM.
Am. J. Med. 37-130-1964.
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria presenting as
aplastic anemia in a child.
- 324.- J. ROTES QUEROL y A. RODRIGUEZ CASTRO.
Rel. Consejo Nac. Esp. 31-195.
La gota en la mujer.
- 325.- K. ROTH y S. SLATER.
Am. J. Obst. & Gynecol. 78-472-1959.
Inactivation of vassopressin during pregnancy.
- 326.- R. RUFFIE, A. FOURNIE y M. CARBONNE.
Sem. Hop. Paris 38-276-1962.
La goutte feminine.
- 327.- A. RYCKEWAERT.
Sem. Hop. Paris 35-2455 y 2581-1959
Pathogenie de la goutte.
- 328.- A. RYCKEWAERT, M.F. KAHN, B. FRENEAUX y S. DE SEZE
Sem. Hop. Paris 40-1481-1964.
La goutte feminine.
- 329.- G. SALA, C.B. BALLABIO, A. AMIRA, G. RATTI y E.
CIRLA.
Renal mechanisms for urate excretion in normal and
gouty subjects.
En: Contemporary Rheumatology. 1955.
- 330.- F. SALTERY, E. CIRLA y A. FOSCHI.
Science 127-85-1958.
Electromigration on filter paper of uric acid from
serum and synovial fluid.
- 331.- A.A. SANDREBERG, R.N. HOLDSEURTH y H. WINFIELD.
J. Clin. Invest. 43-1253-1964.
The effects of colchicine on RNA synthesis in cul-
tured blood leukocytes.
- 332.- H. SARRE.
Goutte secondaire a une insuffisance rénale.
Actas del congreso Internacional de la Gota y la -
litiasis urica. Evian. 1964. Pg. 245

- J. Am. Chem. Soc. 60-2001-1938.
A new and direct method for the determination of creatine. I. Preliminary report.
- 334.- I.H. SCHEINBERG, R.S. HARRIS, A.C. MORRELL y D.DUBIN
Neurology 8-suppl 1-1958.
Some aspects of the relation of ceruloplasmin to Wilson's disease.
- 335.- I.H. SCHEINBERG y I. STERNLIEB.
Med. Clin. North Am. 44-665-1960.
The pathogenesis and clinical significance of the liver disease in hepatolenticular degeneration - (Wilson's disease).
- 336.- B. SCHMIDT-NIELSEN y D.F. LAWS.
Ann. Rev. Biochem. 25-650-1963.
Function of malpighian tubules and hindgut.
- 337.- N.R. SCHENFELD y E. GOLDBERGER.
Metabolism 12-714-1963.
Serum cholesterol-uric acid correlation.
- 338.- W. SCHRODE, E. BOECHLE y R. BIEGLER.
Lancet 2-1409-1960.
Humoral changes in arteriosclerosis investigations on lipids, fatty acids ketone bodies, pyruvic acid, lactic acid and glucose in blood.
- 339.- R. H. SCHWAB, J.K. PERLOFF y R.L. PORUS.
Arch. Int. Med. 111-465-1963.
Chlorothiazide-induced gout and diabetes. Their - sequential occurrence in the same patient.
- 340.- C.R. SCRIVER, M.L. EFRON y I.A. SCHAFER.
J. Clin. Invest. 43-374-1964.
Renal tubular transport of proline, hydroxyproline and glycine in health and in familial hyperprolinemia.
- 341.- J.E. SEEGLER, P.G. DAYTON y J.J. BURNS.
Art. & Rheum. J. 3-281-1960.
Physiological disposition and uricosuric effect of a keto-analogue of oxyphenbutazone. (G. 29701).
- 342.- J.E. SEEGLER y A.I. GRAYZEL.
J.A.M.A. 173-1076-1960.
Use of the new uricosuric agents in the management of gout.
- 343.- J.E. SEEGLER, A.I. GRAYZEL, L. LASTER y L. LIDDLE.
J. Clin. Invest. 40-1304-1961.
Uric acid production in gout.
- 344.- J.E. SEEGLER, A.I. GRAYZEL, R.R. ROWELL y C. PLATO.
J. Clin. Invest. 41-1094-1962.
The renal excretion of uric acid in gout.
- 345.- J.E. SEEGLER, R.R. HOWELL y J.E. MALAVISTA.
J. Clin. Invest. 41-1399-1962.
A mechanism of action of colchicine in acute gouty arthritis.

- Arth & Rheum. 5-611-1963.
The old and new concepts of acute gouty arthritis.
- 347.- J.E. SEEGMILLER, L. LASTER y R.R. HOWELL.
New Eng. J. Med. 268-712-764 y 821-1963.
Biochemistry of uric acid and its relation to gout.
- 348.- J.M. SEGOVIA DE ARANA.
Prof. de terapeut. 16-1-1962.
Tratamiento de la gota.
- 349.- H. SELYE.
Stress.
Acta Inc. Montreal. 1950.
- 350.- J.B. SENIOR, I. FAHIM, F.M. SULLIVAN y J.M. ROBSON.
Lancet 2-554-1963.
Possible role of 5-hydroxytryptamine in toxemia of pregnancy.
- 351.- D.M. SERR, J.W. CZACKES y H. ZUCKERMAN.
Obst & Gynec. 21-55191963.
Comparative studies on uric acid levels in amniotic fluid, fetal blood and maternal blood.
- 352.- H. SERRE, L. SIMON, A.J. CIURAM y J. CLAUSTRE.
Bull. Soc. Med. Hop. París 113-36-1962.
Le zoxazolamine: resultats obtenus chez 80 goutteux.
- 353.- H. SERRE y L. SIMON.
La goutte secondaire.
Actas del 34º Congreso Francés de Medicina. Lyon. 1963. Pg. 239.
- 354.- I. SIEGEL y A. DUBIN.
Obst. & Gynecol. 15-226-1960.
Hyperuricemia effect of chlorothiazide (diuril) in pregnant women.
- 355.- J.W. SIEGEL, G.B. BLURN, J.W. NEBUCK y D.C. ENSIGN.
Arth. & Rheum. J. 6-298-1963.
A study of phagocytosis of crystalline urates in - skin windows in patients with gout utilizing polarized microscopy.
- 356.- K.A.H. SIMS y K.E. KRANTZ.
J. Clin. Med. 37-1764-1958.
Serial studies of renal function during pregnancy and the puerperium in normal women.
- 357.- K.A.H. SIMS.
The kidney in pregnancy.
En: Diseases of the kidney. Edited by M.E. Strauss y L.G. Welt. Little, Brown and Comp. Boston 1963. Pg. 853
- 358.- J. SIROTA, T.F. YU y A.B. GUTMAN.
J. Clin. Invest. 31-692-1952.
Effect of benemid on urate clearance and other discrete renal function in gouty subjects.
- 359.- R.P. SMILO, W.R. BEISEL y F.H. FORSHAM.
New Eng. J. Med. 267-1225-1962.
Reversal of thiazide-induced transient hyperuricemia by uricosuric agent.

- Principles of renal physiology.
Oxford University Press. New York. 1956.
- 361.- C.J. SMYTH.
Metabolism 6-218-1957.
Hereditary factors in gout (a revl w of recent literature).
- 362.- C. Mc. C. SMYTHE y J.H. CUTCHIN.
Am. J. Med. 32-799-1962.
Primary juvenile gout.
- 363.- G. SOBERON y P.P. COHEN.
Arch. Biochem. Biophys. 103-331-1963.
Peroxidatic formation of alloxan from uric acid by leukocytes.
- 364.- L. SOKOLOFF.
Metabolism. 6-230-1957.
The pathology of gout.
- 365.- L.B. SORENSEN.
Metabolism. 8-687-1959.
Degradation of uric acid in man.
- 366.- L.E. SORENSEN.
Scand. J. Clin. & Lab. Invest. 12 Supp.54-1960.
Degradation of uric acid in man.
- 367.- L.B. SORENSEN.
Arch. Int. Med. 109-379-1962.
Pathogenesis of gout.
- 368.- L.S. SORENSEN.
Clin. Med. Norteam. 47-169-1963.
Conceptos corrientes sobre gota y su tratamiento.
- 369.- L.B. SORENSEN
Pole de l'uricolysse chez l'homme normal et chez le sujet goutteux.
Actas del Congreso Internacional sobre la Gota y la Litiasis urica. Evian 1964. Pg. 197.
- 370.- J. SONKA, I. GREGOROVA y V. KRIZCK.
Lancet 2-671-1964.
Dehydroepiandrosterone in gout.
- 371.- J. STANTON-KING y W.H. BOYCE.
Ann. New York Acad. Scienc. 104-579-1963.
Immunological studies on serum and urinary proteins in urilithmatrix in man.
- 372.- R.M. STECHER, A.H. BERSH y W.M. SOLOMON.
Ann. Int. Med. 31-595-1949.
The heredity of gout and its relationship te familial hyperuricemia.
- 373.- R.M. STECHER.
L'hèredité dans les maladies articulaires.
Documenta rheumatologica Geigy. Vol. 12.1957.
- 374.- De WITT SITTETEN y J.Z. HEARON.
Science 129-1737-1959.
Intellectual level measured by Army classification battery and serum uric acid concentration.

- 375.- M. B. STRAUSS y L.G. WELT
Diseases of the kidney
Little, Brow and Comp. Boston. 1963.
- 376.- J.M. STREITZ.
New Eng. J. Med. 260-1278-1959
Nephrotoxicity associated with zoxazolamine administration.
- 377.- M. SULLIVAN y F. IRNEVERRE.
J. Biol. Chem. Scient. Proc. 128-2-1939.
A neu and highly specific test of creatinine.
- 378.- F.W. SUNDERMAN, J.C. WHITE y F.W. SONDERMAN.
Am. J. Med. 34-875-1963.
Metabolic balance studios in hepatolenticular degeneration treated with disthyldithiocarbonate.
- 379.- R.M. SUSSMAN y H.J. KAYDEN.
Arch. Int. Med. 82-598-1948.
Renal insufficiency due to paroxismal cold hemoglobiuria.
- 380.- J.H. TALPOTT y C. DISHOP.
Pharmacol. Rev. 5-231-1953.
Uric acid: Its role in biological proscens and the influence upon it of physiological, pathological and pharmacological angents.
- 381.- J.H. TALBOTT.
J. Chronic Dis. 1-338-1965.
Gout.
- 382.- J.H. TALBOTT.
Gout.
Grune & Stratton. New York. 1957.
- 383.- J.H. TALBOTT y otros.
Metabolism. 6-193-1957.
Symposium on gout.
- 384.- J.H. TALBOTT.
Medicine: 38-173-1959.
Gout and blodd dyscrasias.
- 385.- J.H. TALBOTT y K.L. TEHPLAN.
Medicine 39-405-1960.
The kidney in gout.
- 386.- J.H. TALBOTT y K.L. TERPLAN.
The kidney in gout.
En: Diseases of the kidney. Edited by M.B. Strauss y L.G. Welt. Little, Brown and Comp. Boston 1963. Pg.633.
- 387.- S.J. TANNHAUSER.
Metabolism 5-582-1956.
The pathogenesis of gout.
- 388.- J.P. THOMAS y T.O. FLYNN.
Clin. Scien. 26-69-1964.
Adrenal function in normal pregnancy and toxemic.
- 389.- G.R. THOMPSON, W.N. MIKKELSEN y P.W. WILLIS.
Art & Rhaum. J. 2-383-1959.
Adrenal function in normal pregnancy and

- 390.- G.R. THOMPSON, I.E. DUFF, W.D. ROBINSON, W.M. MIKALISSEN y H. GALINDEZ.
Art. & Rheum. J. 3-384-1962.
Long-term uricosuric therapy in gout.
- 391.- G.R. THOMPSON, W. MARTEL, M.T. RAKIC y J.T. HAYES.
Ann. Int. Med. 59-849-1963.
Ankylosing spondylitis, hyperuricemia and anomalies of the lumbosacral junction: a family study.
- 392.- B.L.J. TREADWELL y A. ST. J. DIXON
Ann. Rheum. Dis. 20-186-1961.
Puerperal hyperuricemia.
- 393.- R.E. TURNER, M.J. FRANCK, B.B. ANSLAND y A.J. BOLLET.
Arch. Int. Med. 106-400-1960.
Some aspects of the epidemiology of gout: Sex and race incidence.
- 394.- J.E. ULTMANN.
Cancer 15-122-1962.
Hyperuricemia in disseminated neoplastic disease other than lymphomas and leukemias.
- 395.- M. VALDES RUIZ, J.L. LOPEZ PRATS y D. MUNTANER.
Rev. Clin. Esp. 89-39-1963.
Tratamiento del ataque agudo de gota.
- 396.- L. VILLA, A. ROBECHI y C.B. PALLABIC.
Ann. Rheum. Dis. 17-9-1958.
Physiopathology, clinical manifestations and treatment of gout.
- 397.- V. WAGNER, V. ZAVAZAL, D. KASALOVA, V. MALY, A. MEEEL y J. PROKOP.
Experientia 15-24-1959.
Immunology of toxemia of pregnancy. I. Findings of -organ-specific antibodies.
- 398.- S.L. WALLACE.
Am. J. Med. 30-439-1961.
Colchicine: Clinical pharmacology in acute gouty arthritis.
- 399.- S.L. WALLACE y D. BERNSTEIN.
Metabolism. 12-440-1963.
The relationship between gout and the kidney.
- 400.- J.M. WALSHE.
Arch. Int. Med. 103-155-1959.
Current views on the pathogenesis and treatment of Wilson's disease.
- 401.- J.M. WALSHE
Clin. Scien. 26-461-1964.
Endogenous copper clearance in Wilson's disease: A study of the mode of action of penicillamine.
- 402.- G.E.W. WOISTENHOLME y C.M. O'CONNOR.
Chemistry and biology of purines. A Ciba Foundation Symposium.
Little, Brown and Comp. Boston. 1.957.

- 403.- D.Y. WANG, A.L. GREENBAUM y R.D. HARENESS.
Biochem. J. 86-62-1963.
The effect of colchicine on the acid-soluble ribonucleotide of normal and regenerating rat liver.
- 404.- L.J. WARSHAW.
J.A.M.A. 172-802-1960.
Acute attacks of gout precipitated by chlorothiazide-induced diureses.
- 405.- M. WATANABE, O.V. DOMINGUEZ, C.I. MECKER, E.A.H. SIMS, M.J. GRAY y S. SOLOMON.
J. Clin. Invest. 41-1408-1962.
Aldosterone and progesterone secretion in pregnancy.
- 406.- W.T. WEAVER y C.J. SMITH.
Arth & Rheum. J. 6-372-1963.
Serum urate in degenerative joint disease and rheumatoid arthritis.
- 407.- I.M. WEINER, K.D. GARLID, J.A. RCHEC y G.M. NUDGE.
Am. J. Physiol. 200-393-1961.
Effects of tubular secretion and reabsorption on titration curves of tubular transport.
- 408.- I.M. WEINER y C.H. MURGE.
Am. J. Med. 36-743-1964.
Renal tubular mechanism for excretion of organic acids and bases.
- 409.- A.B. WEINGOLD.
Obst. & Gynecol. 16-209-1963.
Gout and pregnancy.
- 410.- T.B. WEISS y A. SEGALOFF.
Gouty arthritis and gout.
Thomas Pub. Springfield. 1959.
- 411.- B. WEISSMANN, P.A. BRONBERG y A.B. GUTMAN.
J. Biol. Chem. 224-407-1957.
The purine bases of human urine.
- 412.- J. WEISSMANN, A.Z. EISEN y M. KARON.
J. Lab. & Clin. Med. 59-852-1962.
Pseudouridine metabolism. II. Urinary excretion in gout psoriasis, leukaemia.
- 413.- W. WILBRANDT.
Ann. Rev. Physiol. 25-614-1963.
Purine and pyrimidin: Transport through biological membranes.
- 414.- W.Q. WOLFSON, H. LEVINE y M. TINSLEY.
J. Clin. Invest. 26-991-1947.
The transport and excretion of uric acid in man. I. - True uric acid in normal cerebrospinal fluid, in plasma, and in ultrafiltrate of plasma.
- 415.- W.Q. WOLFSON, H.D. HUNT, R. LEVINE, H.S. GUTERMAN, G. COHN, E.P. ROSENBERG, B. HUDDLESTON y F. KADOTA.
J. Clin. Endocrinol. 9-749-1949.
The transport and excretion of uric acid in man. V. - A sex difference in urate metabolism; with a note on clinical and laboratory findings on gouty women.

- 416.- S. WRIGHT.
Fisiología aplicada. (Patología funcional).
Manuel Marín y Cía. Barcelona. 1959.
- 417.- F. WRICLEY.
Ann. Rheum. Dis. 9-38-1950.
Glycine in the treatment of gout.
- 418.- J.B. WYNGAARDEN.
Arth. & Rheum. J. 1-191-1958.
The role of the kidney in the pathogenesis and
treatment of gout.
- 419.- J.B. WYNGAARDEN.
Arth. & Rheum. J. 3-414-1960.
On the dual etiology of hyperuricemia in primary
gout.
- 420.- J.B. WYNGAARDEN y O.W. JONES.
Med. Clin. North Amer. 45-1241-1961.
The pathogenesis of gout.
- 421.- J.B. WYNGAARDEN.
Gout.
En: The metabolic basis of inherited diseases. Edited
by J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden y D.S. Fredrichson.
Modrow-Hill Book Comp. New York. 1960.
- 422.- J.B. WYNGAARDEN, R. WAINE BUNDLES, H.R. SILBERMAN
y J. HUNTER.
Arth. & Rheum. J. 6-306-1963.
Control of hyperuricemia with hydroxypyrazolopyrimi-
dine, a purine analogue which inhibits uric acid -
synthesis.
- 423.- T.F. YU y A.B. GUTMAN.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 84-21-1953.
Ultrafiltrability of plasma urate in man.
- 424.- T.F. YU y A.B. GUTMAN.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 90-542-1955.
Paradoxical retention of uric acid by uricosuric drugs
in low dosage.
- 425.- T.F. YU, B. WEISSMANN, I. SREPKNEY, S. KUPFER y
A.B. GUTMAN.
Am. J. Med. 21-901-1956.
On the biosynthesis of uric acid from glycine-N¹⁵
in primary and secondary polycythemia.
- 426.- T.F. YU y A.B. GUTMAN.
Bull. Rheum. Dis. Supp. VII. 1957.
Quantitative analysis of uric acid in blood and uri-
ne. Methods and interpretations.
- 427.- T.F. YU, L. BERGER, D.S. STONE, J. WOLF y A.B. GUTMAN.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 96-264-1957.
Effect of pyrazinamide and pyrazinoic acid in urate
clearance and other discrete renal functions.
- 428.- T.F. YU, J.H. SROTA, L. BERGER, M. RALPERE y A.B. GUTMAN.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 96-809-1957.
Effect of sodium lactate infusion on urate clearance
in man.

- 429.- T.F. YU, J.J. BURNS y A.B. GUTMAN.
Arth. & Rheum. J. 1-532-1958.
Results of a clinical trial of G 28315, a sulfoxide
analogue of phenylbutazone, as a uricosuric agent in
gouty subjects.
- 430.- T.F.YU y AB GUTMAN.
J.Clin.Invest. 38-1298-1959.
Study of the paradoxical affects of salicylate in
low, intermediate and high dosage on the renal me-
chanisms for excretion of urate in man.
- 431.- T.F.YU, L.BERGER, S. KUPFER y A.B. GUTMAN.
Am.J. Physiol. 199-1199-1960.
Tubular secretion of urate in the dog.
- 432.- TF.YU, L.BERGER y A.B.GUTMAN.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 107-905-1961.
Supresion of tubular secretion of urate by pyrazina-
mide in the dog.
- 433.- TF.YU, L.BERGER y A.B.GUTMAN.
Am. J. Med. 33-829-1962.
Renal function in gout. II. Effect of uric acid loa-
ding on renal excretion of uric acid.
- 434.- T.F.YU, P.G. DAYTON y A.B.GUTMAN.
J.Clin. Invest. 42-1330-1963.
Mutual supression of the uricosuric effects of sulfin-
pyrazone and salicylate: A study between drugs.
- 435.- F.P.ZUSPAN, ACC.BARNES y J.R.DILLISOEFER.
Am. J. Obst. & Gynecol. 76-618-1958.
The urinary excretion of antidiuretic substances by
the obstetric and gynecologic patient.

-.-.-.-.-